Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

MORPHOMETRISCHE UND HISTOLOGISCHE BEFUNDE AN MUSKULÄREN LUNGENARTERIEN BEI ANGEBORENEN FEHLBILDUNGEN DES HERZENS UND DER GROSSEN GEFÄßE IN GEGENÜBERSTELLUNG ZU DEN DRUCKWERTEN IM KLEINEN KREISLAUF

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans Martin Hoffmeister
aus Bremen

1980

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

MORPHOMETRISCHE UND HISTOLOGISCHE BEFUNDE AN MUSKULÄREN LUNGENARTERIEN BEI ANGEBORENEN FEHLBILDUNGEN DES HERZENS UND DER GROSSEN GEFÄßE IN GEGENÜBERSTELLUNG ZU DEN DRUCKWERTEN IM KLEINEN KREISLAUF

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans Martin Hoffmeister
aus Bremen

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. H. Haselmann
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Fischbach
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Apitz

Meinen Eltern

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	MATERIAL UND METHODE	4
III.	ERGEBNISSE	13
IV.	DISKUSSION	33
V.	ZUSAMMENFASSUNG	46
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	48
	NACHWORT	

I. EINLEITUNG

Im Krankheitsverlauf vieler angeborener Herzfehler kommt der Entwicklung einer pulmonalen Vaskulopathie eine wichtige Bedeutung zu. Besonders bei Vitien mit Links-Rechts-Shunt führt die erhöhte Belastung der Lungenstrombahn zu Gefäßreaktionen. Diese Gefäßläsionen ihrerseits bedingen über einen erhöhten Strombahnwiderstand eine Steigerung des Druckes der Arteria pulmonalis, welche die Gefäße weiter schädigt. Dieser Circulus vitiosus kann im Endstadium eine Shuntumkehr und Cyanose (Eisenmengersche Reaktion) bewirken. Deshalb haben das Auftreten und der Schweregrad der Gefäßläsionen erhebliche prognostische und therapeutische Konsequenzen. Auch die Ergebnisse von Operationen angeborener Herzmißbildungen sind wesentlich vom Stadium der organischen Manifestation der pulmonalen Hypertension abhängig (10,11,25,28,30,36,43, 45,50,51,63).

Nach Einführung der Herzkatheterisation, und damit der Möglichkeit zur Messung des Druckes im kleinen Kreislauf, wurden die Gefäße als morphologisches Korrelat der gefundenen Drucke der Arteria pulmonalis bei verschiedenen Herzfehlertypen ausführlich untersucht (15,16,31).

Die heute gebräuchlichste morphologische Einteilung der pulmonalen hypertensiven Vaskulopathie legten HEATH und EDWARDS 1958 vor. Sie gaben sechs Grade an: Im Stadium I liegt eine reine Mediahypertrophie vor; eine zusätzliche zelluläre Intimaproliferation bei verstärkter Mediahypertrophie kennzeichnet das Stadium II. Zu der maximal ausgeprägten Mediahypertrophie kommt im Stadium III noch eine Intimafibrose. Ab dem Stadium IV tritt eine arterielle Dilatation mit plexiformen Läsionen auf; neben diesen Schäden finden sich im Stadium V eine pulmonale Hämosiderose, im Stadium VI eine nekrotisierende Arteriitis (33).

1973 beschrieb WAGENVOORT - in Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden Störung - unterschiedliche Muster der pathologischen Lungengefäßreaktion. Als typische Läsionen bei vasokonstriktiver pulmonaler Hypertension wurden Mediahypertrophie, eine konzentrische, laminar geschichtete Intimafibrose und, bei schwereren Fällen, eine fibrinoide Nekrose der Gefäßwand mit fakultativer Arteriitis sowie plexiforme Läsionen genannt. Davon abgegrenzt wurden die Vaskulopathien bei chronischen Thrombembolien, bei venöser pulmonaler Hypertension, bei chronisch-hypoxischer pulmonaler Hypertension und die Reaktion auf verminderten Lungendurchfluß (60,61,63).

Um eine bessere Beurteilung des Verlaufes der Vaskulopathie bei verschiedenen Herzfehlern zu ermöglichen, wurden die Lungengefäßstrukturen, besonders die Media, von verschiedenen Untersuchergruppen qualitativ oder semiquantitativ beurteilt und den normalen Lungengefäßen gegenübergestellt (44, 55,65,66,67,68). Die Entstehung und Reversibilität der Gefäßläsionen bei pulmonaler Hypertension wurden verschiedentlich auch im Tierexperiment imitiert, wobei auf die Probleme der Übertragbarkeit insbesondere wegen der Unterschiede in der Involution fetaler Strukturen und in der Reagibilität der Lungengefäße bei Tieren und den Verhältnissen beim Menschen mehrfach hingewiesen wurde (10,21,25,57;56,63).

Für die Planung der Therapie angeborener Herzfehler, bei denen eine pulmonale Vaskulopathie auftreten kann, ist die genaue Kenntnis des Zusammenhangs zwischen den bei der Herzkatheteruntersuchung gemessenen Werten und ihrem morphologischen Korrelat als entscheidend hervorgehoben worden (19, 40). Deshalb wurden an - anläßlich einer Operation oder Obduktion gewonnenem - Material erhobene Befunde mit klinischen Daten verglichen (26,35,36,37,40,42,67). Solche Untersuchungen arbeiteten mit qualitativen, grob klassierten Parametern für Hämodynamik und Morphologie. Eine objektive Erfassung der pathologisch-anatomischen Strukturen erfolgte nicht. Die Druckwerte im kleinen Kreislauf wurden dabei entweder nur als mehr oder minder stark erhöht eingestuft, oder

die einzelnen Fälle mit dem histologischen Befund verglichen (26,40,42,67;35,36,37). Nach HALLADIE-SMITH und anderen sagt ein erhöhter Druck in der Arteria pulmonalis nichts über pathologische Veränderungen der Lungengefäße aus (28,50). Andere Autoren betonen den Zusammenhang zwischen pulmonaler Hypertension und Vaskulopathie (26,33,40,44).

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es sein, zu untersuchen, ob ein meßbarer Zusammenhang zwischen der Mediastärke mittlerer und kleinerer arterieller Lungengefäße - als einem quantitativ erfaßbaren morphometrischen Parameter der Gefäßveränderung - und den bei der Herzkatheteruntersuchung ermittelten Druckverhältnissen im Lungenkreislauf besteht. Im Falle eines solchen Zusammenhanges soll dessen Art sowie die Abhängigkeit vom Alter und vom Typ des Herzfehlers festgestellt werden. Die gemessenen Werte sollen der Einstufung nach HEATH und EDWARDS gegenübergestellt werden.

II. MATERIAL UND METHODE

Untersuchungsgut

Die Untersuchung basiert auf den fortlaufenden Sektionen des Pathologischen Institutes der Universität Tübingen im Zeitraum vom 1.10.1973 bis zum 31.12.1977.

Es wurden diejenigen angeborenen Herzfehler bis zum vollendeten 16. Lebensjahr ausgewertet, bei denen eine Schädigung der Lungengefäße möglich ist. Die Belastung der Lungenstrombahn konnte entweder in einem gesteigerten Lungendurchfluß oder einem erhöhten Druck in der Arteria pulmonalis bestehen, oder durch eine Abflußbehinderung im Bereich der Lungenvenen oder des linken Herzens (backward-Herzfehler) hervorgerufen werden.

Von jedem Kind mußte der systolische Druckwert sowohl vom Lungen- als auch vom Körperkreislauf bekannt sein. Diese Voraussetzung war bei einem erheblichen Teil der sezierten Kinder nicht erfüllt.

Altersmäßig bestand - außer dem Höchstalter von 16 Jahren - die Einschränkung, daß sich bei den Lungengefäßen von Kindern, die jünger als 6 Wochen waren, nicht immer deutlich die Involution der fetalen Gefäßstruktur und die pathologische Reaktion auf pulmonalen Hochdruck trennen ließen. Deshalb wurden von den weniger als 6 Wochen alten Kindern nur solche mit sicher histo-pathologisch veränderten oder eindeutig normalen Lungengefäßen in die Untersuchung aufgenommen.

Auf diese Weise konnten von 68 Kindern mit angeborenen Herzfehlern nach oben angegebenen Kriterien die histologischen und hämodynamischen Daten zusammengestellt werden. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Kindern betrug 1,27, dies entspricht in etwa dem in anderen Untersuchungen ermit-

telten Wert (2). Das durchschnittliche Alter war 22,7 Monate (s = 36).

Tabelle 1: Zusammenstellung des gesamten Untersuchungsguts (VSD = Ventrikelseptumdefekt, ASD = Vorhofseptumdefekt, DAP = persistierender Ductus arteriosus (Botalli), TGA = Transposition der großen Arterien, DORV = double-outlet-right-ventricle, IStA = Aortenisthmusstenose, A-V-Kan. = Atrio-Ventricular-Kanal, FE = Fibroelastose, Aost. = Aortenstenose, Aoatr. = Aortenatresie, Pst. = Pulmonalstenose, Mist. = Mitralstenose, Miatr. = Mitralatresie, Trst. = Tricuspidalstenose, Tratr. = Tricuspidalatresie, Pulmonalven.-St./-Fm. = Pulmonalvenen-Stenose/-Fehlmündung)

Lfd.Nr. n.d. Sektionsfolge	Mißbildungen d. Herzens u. d. großen Gefäße	Geschl.	Alter i.Mo.
1	A-V-Kan., DAP	w	37,5
2	VSD, FE, Banding	w	7,0
3	VSD, IStA, DAP	m	6,2
4	VSD	m	2,$\overline{3}$
5	Aost., FE	w	85
6	VSD, DAP, Banding	w	42,5
7	VSD, IStA, Banding	w	39,2
8	Pulmonalven.-St., FE	m	1,4
9	VSD, DAP	w	1,4
10	Aost., Mitralinsuff.	m	5,5
11	A-V-Kan., IStA, DAP	w	1,17
12	Pulmonalven.-St.re., -Fm.li., ASD	m	3,2
13	Trunc.art.comm., VSD	w	3,0
14	Pulmonalven.-Fm.re.tot., li.part., ASD	m	3,5
15	Pulmonalven.-Fm.	m	1,6
16	VSD, ASD, DAP	w	2,0
17	Aost., FE	m	3,2
18	A-V-Kan.	m	7,$\overline{3}$

Tabelle 1: Fortsetzung

19	VSD, DAP	w	1,4
20	VSD, ASD	m	4,8
21	Trunc.art.comm., VSD	m	8,6
22	TGA, VSD	w	22,$\overline{6}$
23	Pulmonalven.-Fm.re., DAP, IStA, hypopl. li. Lunge	m	21,6
24	A-V-Kan., Pst.	w	68,6
25	TGA	m	25,5
26	DAP, VSD, Tratr., FE, Banding	w	15,0
27	TGA, ASD	m	27,2
28	Aoatr., Miatr., DAP, IStA, Pulmonalven.-Fm.part.	w	0,24
29	A-V-Kan.	w	32,7
30	A-V-Kan., Pst.	w	171,5
31	VSD, Mist., FE, Banding	w	61,4
32	VSD, Aost., Mist., FE	w	95
33	ASD, Aost., IStA	m	7,7
34	TGA, Pst.	w	20,4
35	DORV, ASD, VSD, DAP, Hypoplas. d. A.p.	w	4,5
36	A-V-Kan., DAP	m	1,1
37	A-V-Kan., DAP	m	2,24
38	TGA, VSD, Trst., Pst., ASD	m	2,0
39	A-V-Kan., DAP	w	42,5
40	TGA, Pst.	m	1,6
41	Aost., DAP	m	1,4
42	TGA, VSD, DAP	m	1,0
43	DORV, VSD, Mist., Pulmonalven.-Fm.re.	w	0,8
44	Aost., Trst., FE	w	188
45	VSD, DAP, IStA	w	1,0
46	VSD, DAP, Pst.	m	48,0
47	TGA, ASD, VSD, Banding	w	12,5
48	VSD	w	3,6
49	VSD, DAP, Mist.	w	1,4
50	DORV, VSD, Mist., Banding	w	36,15
51	TGA, Pst., ASD	w	4,5
52	VSD, IStA	w	9,5
53	VSD, Banding	w	34,0

Tabelle 1: Fortsetzung

54	A-V-Kan.	w	4,8
55	TGA, Pst., ASD	m	17,0
56	VSD, DAP, IStA	w	1,5
57	A-V-Kan., Banding	m	48,0
58	TGA, single ventr., Aost., IStA, ASD, Banding	m	14,4
59	A-V-Kan., VSD, DAP	m	16,8
60	Trunc.art.comm., VSD, DAP, Aoatr.	w	2,4
61	DORV, DAP, VSD	m	3,3
62	VSD	m	3,8
63	Hypoplast.li. Ventr., Aost., Mist., FE, Rhabdomyom.	w	1,3
64	Pulmonalven.-Fm.re.	w	93,3
65	VSD	m	10,5
66	A-V-Kan.	w	34,3
67	VSD, Mist., Aost.	m	53,6
68	Hypoplast.li. Ventr., Miatr., VSD, IStA, DAP	w	2,4

Hämodynamische Parameter

Als Maß für die hämodynamischen Verhältnisse in der Lungenstrombahn wurde der Quotient zwischen dem systolischen Druck in der Arteria pulmonalis und der Aorta verwendet (9,30,36, 40,42). Dieser Quotient hatte sich in anderen Untersuchungen besonders wegen seines engen Zusammenhangs mit dem Widerstand im kleinen Kreislauf als aussagekräftig erwiesen (9, 41). Die Grenze zum Lungenhochdruck wurde auf 0,5 festgelegt (9,30,40,42); ab einem Wert von 0,75 wurde ein schwerer Hochdruck angenommen (11).

Die Katheterprotokolle wurden dankenswerterweise von Professor Dr. J. Apitz, Abteilung für pädiatrische Kardiologie der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, zur Verfügung gestellt. Der größte Teil der Untersuchungen war an dieser Klinik durchgeführt worden. Professor Dr. H.-E. Hoffmeister ermöglichte freundlicherweise die Einsichtnahme in die Ope-

rationsunterlagen der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen, in der die intraoperativen Messungen vorgenommen worden waren.

Von allen 68 Kindern waren Druckwerte des großen und kleinen Kreislaufs von der Herzkatheteruntersuchung oder von einer intraoperativen Messung vorhanden. Dem Ergebnis der Herzkatheterisierung wurde immer der Vorzug gegeben, auch wenn zusätzlich intraoperativ ermittelte Werte vorlagen.

Bei 21 Kindern mußte der Quotient aus Operationswerten gebildet werden. Dabei wurde in 17 Fällen der Wert vor dem den Druck verändernden Eingriff verwendet und bei 4 Kindern derjenige danach. Diese 4 Patienten überlebten den Eingriff im Durchschnitt um 8,2 Monate, die kürzeste Überlebenszeit betrug 3,5 Monate. Im Gegensatz dazu kamen die anderen 17 Kinder intra- oder postoperativ ad exitum.

In 30 Fällen lagen Meßwerte aus den letzten zwei Lebenswochen vor, von weiteren 14 Kindern erfolgte die Messung innerhalb der beiden letzten Lebensmonate. Die Zeit zwischen Messung und Tod lag bei weiteren 12 Kindern unter sechs Monaten; bei den restlichen 12 betrug der längste Zeitraum 28 Monate, in 7 Fällen davon überschritt er ein Jahr.

Der Quotient wurde immer aus dem systolischen Druck der Arteria pulmonalis bzw. der Aorta errechnet. Periphere Messungen wurden nicht verwendet. Wenn der systolische Druckwert der Lungen- oder Körperschlagader fehlte, wurde er durch den Druckwert des jeweiligen Ventrikels ersetzt. Voraussetzung war jedoch, daß sich weder klinisch noch bei der Sektion eine Einengung des Ausflußtrakts des jeweiligen Ventrikels fand, noch daß ein abnormaler Abgang des Gefäßes bestand. Wenn keine dieser Einschränkungen vorliegt, ist kein erheblicher Druckgradient zwischen Ventrikel und Arterie zu erwarten (5). Bei 35 der 136 systolischen Meßwerte wurde auf diese Art vorgegangen.

In 38 Fällen war auch der mittlere Druck in der Arteria pulmonalis registriert worden (3,7,34,35,43,57,69). Bei 25 dieser Kinder wurde außerdem der Mitteldruck der Aorta angegeben, so daß der Quotient des Mitteldrucks der Lungen- zur Körperschlagader gebildet werden konnte (6,7).

Morphologische Untersuchungsmethoden

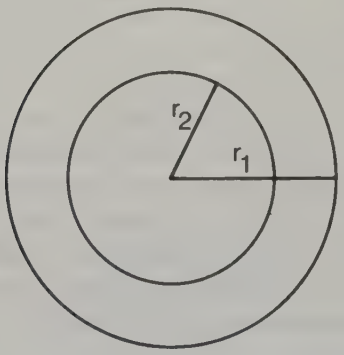
Bei der Obduktion wurden Hals- und Thoraxorgane im Block entnommen. Eröffnung der Trachea bis auf 2 cm vor die Bifurkation, Füllung der Lungen über das Bronchialsystem bei einem konstanten Druck von 150 cm H_2O mit 4%igem Formalin. Nach zweitägiger Aufbewahrung in Formalin (4%) Entnahme von Gewebe aus allen Lungenlappen zur histologischen Untersuchung. Die Gewebeproben reichten von der Pleura bis in zentrale Lappenabschnitte, Größe etwa 2,5 cm x 2,5 cm x 0,5 cm. Die Proben wurden in der Histokinette über Alkohol und Benzol in Paraplast (Schmelzpunkt 56° C.) eingebettet. Die ca. 2 µm dicken Schnitte wurden Elastica-van Gieson gefärbt.

Die Messungen der Gefäßflächen erfolgten - ohne Kenntnis des klinischen und pathologisch-anatomischen Befundes - mit einem halbautomatischen Meßgerät für quantitative Bildanalyse (MOP/AM01 Fa. Kontron, München).

Es wurde bei 500facher Vergrößerung gemessen (Objektiv: Zeiss 40/0,65, Okulare: rechts Zeiss 12,5x, links 12,5x mit Gitter). Alle quer getroffenen Arteriolen eines Areales, entsprechend etwa dem Bildfeld bei 125facher Vergrößerung, wurden ausgemessen, dann wurde wieder ein neues Areal festgelegt. Nach muskulären Arterien der Größe zwischen 100 und 300 µm Durchmesser mußten oft alle Präparate eines Falles durchgesehen werden, um eine ausreichende Anzahl verwendbarer Anschnitte zu finden. Nur sicher orthograd getroffene Gefäße wurden ausgewertet. Bei allen Gefäßen wurden die Flächen von Lumen, Intima und Media ermittelt. Außerdem wurden nach dem von WAGENVOORT (58,62) angegebenen Verfahren der äußere Gefäßdurchmesser bis einschließlich der Lamina

elastica externa und die Mediastärke mit dem MOP bestimmt.

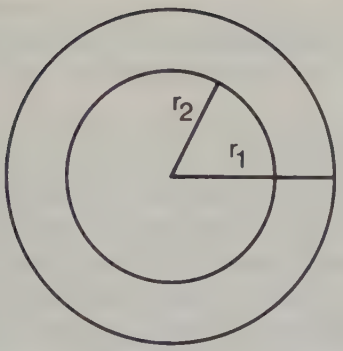
Aus den so erhaltenen Flächenwerten wurde der Anteil der Mediafläche an der Gesamtfläche errechnet:
Gesamtfläche abzüglich der Fläche von Intima und Lumen, dividiert durch die Gesamtfläche (Zeichnung a).



$$Q_1 = \frac{r_1^2 - r_2^2}{r_1^2}$$

Zeichnung a: Bestimmung des Flächenquotienten

Neben diesem als Flächenquotienten bezeichneten Parameter wurde auch der Anteil der Mediastärke am gesamten Durchmesser bestimmt:
Mediastärke dividiert durch den gesamten Gefäßdurchmesser.
Dies ergab den Durchmesserquotienten (Zeichnung b).



$$Q_2 = \frac{r_1 - r_2}{r_1}$$

Zeichnung b: Bestimmung des Durchmesserquotienten

Die arteriellen Gefäße wurden in zwei Gruppen geteilt, die Grenze lag bei einem äußeren Durchmesser von 100 µm. Die Differenzierung erfolgte durch ein Gitterokular, auf dem 100 µm vorher mittels eines geeichten Maßobjektträgers bestimmt worden waren. Grenzwertige Gefäße wurden nicht vermessen. Die Trennung entspricht der von BRENNER (8) angegebenen, häufig verwendeten Aufteilung in mittlere bzw. große und in kleine arterielle Gefäße (entsprechend Arteriolen) (32,55,58). Die obere Grenze der Gefäßdurchmesser betrug 300 µm, es wurden nur muskuläre Arterien ausgewertet. In der vorliegenden Arbeit wurde die Grenze zwischen größeren und kleineren Gefäßen weder mit dem Alter noch mit Bezug auf die Position im Lungengefäßbaum variiert (20,23,64,66).

Von jedem Kind wurden 20 bis 24 Lungengefäße vermessen, im Mittel waren es 21,4 bei einem durchschnittlichen Anteil von 60% an kleinen Gefäßen. Diese Anzahl wird in den meisten Arbeiten für ausreichend repräsentativ gehalten (24,44,54,55), vereinzelte kontrahierte Gefäße beeinflussen das Endergebnis nicht wesentlich (63).

Neben der Vermessung wurde die hypertensive Vaskulopathie nach der Klassifikation von HEATH und EDWARDS eingeteilt (33). Als "unsystematisiert" wurden dabei solche Veränderungen beschrieben, bei denen sich in einer Lunge Gefäßreaktionen von mehr als zwei oder zwei nicht aufeinander folgenden Graden obiger Klassifikation fanden.

Statistische Untersuchungsmethoden

Als Maß des Zusammenhangs zwischen zwei quantitativen Parametern wurde der Pearson-Bravaissche Maßkorrelationskoeffizient "r" für die jeweiligen Flächen- bzw. Durchmesserquotienten und die zugehörigen Druckwerte berechnet. Dieser Koeffizient ist eine dimensionslose Größe für den linearen Zusammenhang zweier intervallskalierter Variablen mit Werten von -1 bis +1. Die Ergebnisse wurden auf signifikante Verschiedenheit von O überprüft (14). Der Determinationskoeffizient "r^2", welcher angibt, wieweit die Varianz der einen Variablen durch die Varianz der anderen bestimmt wird, und die Gleichungen der Regressionsgeraden wurden zusätzlich ermittelt (14).

Bei der Gegenüberstellung zweier Parametergruppen, die verglichen werden sollten, wurde der t-Test angewandt unter der Nullhypothese, daß jeweils die beiden Mittelwerte der gleichen Grundgesamtheit angehören (14,46). Die Prüfung auf überzufällig häufiges Auftreten der Dominanz größerer oder kleinerer arterieller Gefäße bei bestimmten Patientengruppen erfolgte mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test und dem sign-Test (17,46). Im Ergebnisteil ist der jeweilige Test und das Signifikanzniveau angegeben.

III. ERGEBNISSE

Zusammenhang zwischen morphometrischen und hämodynamischen Parametern am Gesamtkollektiv

Bei der Bearbeitung werden Flächenquotient und Durchmesserquotient getrennt betrachtet. Da die Quotienten für Gefäße über und unter 100 µm äußeren Durchmessers bei jedem Kind separat gemessen wurden, wird das arithmetische Mittel dieser beiden Werte dem systolischen Druckquotienten gegenüber gestellt (Abb. 1). Es zeigt sich, daß empirisch ein linearer Zusammenhang zwischen dem arithmetischen Mittel der Flächenquotienten der großen und kleinen Gefäße und dem Druckparameter besteht.

Der Pearson-Bravaissche Maßkorrelationskoeffizient "r" beträgt 0,70 (14). Dieser Wert ist von 0 hochsignifikant verschieden ($p \leq 0{,}001$)(14). Das Intervall, in welches der Korrelationskoeffizient der Grundgesamtheit bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% fällt, geht von 0,49 bis 0,83. Der Determinationskoeffizient beträgt 0,49 (14).

Zur Berechnung des arithmetischen Mittels werden die Flächenquotienten der Gefäße über und unter 100 µm Außendurchmesser gleich gewichtet. Dabei wird nicht berücksichtigt, daß den Einzelquotienten nicht immer die gleiche Anzahl gemessener Gefäße zu Grunde liegt. Diesen Nachteil gleicht das gewogene arithmetische Mittel aus; es gewichtet die Einzelquotienten nach der Größe der Stichprobe, aus der sie errechnet wurden (14). Der Korrelationskoeffizient zwischen dem gewogenen Mittel der Flächenquotienten und dem systolischen Druckparameter ist ebenfalls 0,70.

Die entsprechenden Koeffizienten für die großen bzw. kleinen Gefäße finden sich in Tabelle 2.

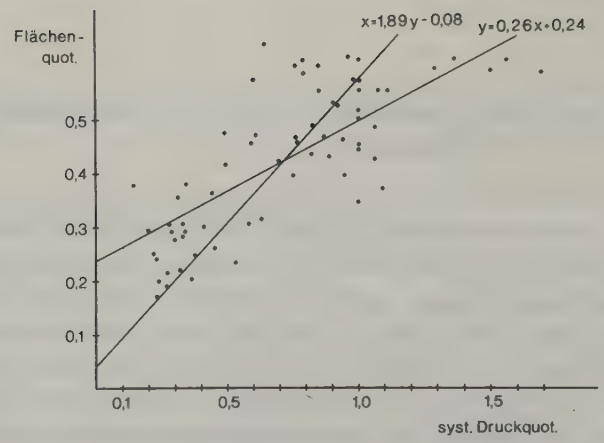


Abbildung 1: Korrelation zwischen dem arithmetischen Mittel der Flächenquotienten der großen und kleinen Gefäße und dem systolischen Druckquotienten (r = 0,70).

Tabelle 2: Korrelationskoeffizienten, Fallzahlen und Determinationskoeffizienten für Flächenparameter und systolischen Druckquotienten.

Korrelation zwischen	r	n	r^2
arithm. Mittel d. Flächenquot. d. gr. u. kl. Gefäße	0,70	68	0,49
gewogenem Mittel d. Flächenquot. d. gr. u. kl. Gefäße	0,70	68	0,49
Flächenquot. d. Gefäße über 100 µm Außendurchmesser	0,67	68	0,45
Flächenquot. d. Gefäße unter 100 µm Außendurchmesser	0,68	68	0,46

und dem systolischen Druckquot.

zwischen kleinem und großem Kreislauf.

In gleicher Weise sind die Werte für die entsprechenden Durchmesserquotienten zusammengestellt (Tab. 3, Abb. 2). Die Maßkorrelationskoeffizienten zeigen deutlich den linearen Zusammenhang.

Tabelle 3: Korrelationskoeffizienten, Fallzahlen und Determinationskoeffizienten für Durchmesserparameter und systolischen Druckquotienten.

Korrelation zwischen	r	n	r^2
arithm. Mittel d. Durchmesserquot. d. gr. u. kl. Gefäße	0,69	68	0,48
gewogenem Mittel d. Durchmesserquot. d. gr. u. kl. Gefäße	0,68	68	0,46
Durchmesserquot. d. Gefäße über 100 µm Außendurchmesser	0,67	68	0,45
Durchmesserquot. d. Gefäße unter 100 µm Außendurchmesser	0,62	68	0,38

und dem systolischen Druckquot.
zwischen kleinem und großem Kreislauf.

Alle angeführten Maßkorrelationskoeffizienten sind von 0 hochsignifikant verschieden.

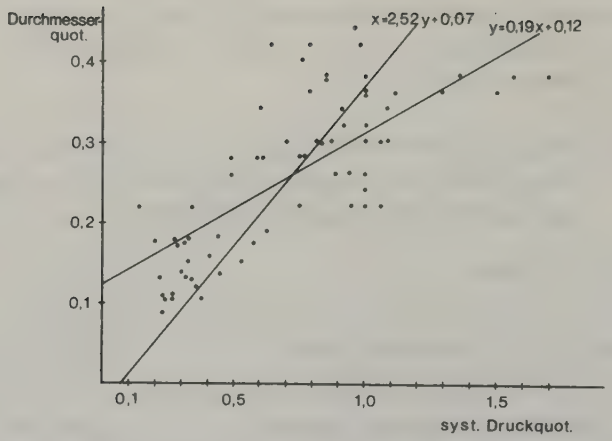


Abbildung 2: Korrelation zwischen dem arithmetischen Mittel der Durchmesserquotienten der großen und kleinen Gefäße und dem systolischen Druckquotienten (r = 0,69).

In allen Fällen läßt sich ein deutlicher linearer Zusammenhang zeigen. Da die Werte für die Flächenquotienten etwas höher korrelieren, und sich weder beim Flächenquotienten noch beim Druckquotienten eine Überlegenheit des gewogenen Mittels zeigt, wird im Folgenden das arithmetische Mittel der Flächenquotienten der großen und kleinen Gefäße als morphometrischer Parameter verwendet.

Neben dem systolischen Druckquotienten war in 38 Fällen das Druckintegral der Arteria pulmonalis und bei 25 Kindern der Quotient der Mitteldrucke von Pulmonalarterie und Aorta bekannt. Die Korrelationskoeffizienten dieser Werte zum arithmetischen Mittel der Flächenquotienten zeigt Tabelle 4. Der Korrelationsquotient der systolischen Drucke der Arteria pulmonalis basiert auf denselben Kindern wie der Mitteldruckquotient.

Tabelle 4: Korrelationskoeffizienten, Fallzahlen und Determinationskoeffizienten für das arithmetische Mittel der großen und kleinen Gefäße und verschiedene Druckparameter.

	r	n	r^2
Mitteldruck d. A. pulmonalis	0,69	38	0,48
systolischer Druckwert d. A. pulmonalis	0,62	38	0,38
Quot. d. Mitteldrucke von A. pulm. u. Aorta	0,69	25	0,48

Aufteilung nach Herzfehlern

Bei allen folgenden Auswertungen wird, um das eingangs erwähnte Problem der Abgrenzung von noch nicht vollständig involviertem fetalen Gefäßaufbau gegen die beginnende Vaskulopathie zu berücksichtigen, eine Grenze von 8 Wochen festgelegt. Bei Kindern älter als 8 Wochen ist eine sichere Klassifizierung nach HEATH und EDWARDS eher möglich, CLARKSON et al. klassierten sogar nur über drei Monate alte Kinder (13). Arbeiten über die peri- und postnatale Entwicklung der Lungengefäße zeigen den Hauptabfall der relativen Mediastärke bis zur achten Lebenswoche (53,64,65,66).

Die Zuordnung zu den einzelnen Herzfehlergruppen erfolgt nach dem Vitium, welches im Vordergrund stand.

Ventrikelseptumdefekt

Die 21 Kinder mit VSD liegen gleichmäßig im Schaubild des Gesamtkollektivs verteilt (Abb. 3). Hierbei unterscheiden sich solche mit zusätzlicher Einengung im Bereich des linken Herzens und der Aorta nicht von solchen ohne Stenose. Kinder unter 3 Monaten haben mit Ausnahme eines Falles Flächenquo-

tienten über 0,51. Diese Gruppe liegt deutlich oberhalb der 3 bis 12 Monate alten Gruppe. In letzterer Gruppe ist die Media der kleineren Gefäße relativ stärker als die der grösseren Gefäße. Mit Ausnahme von zwei Fällen liegen alle Kinder mit einer Bändelung der Arteria pulmonalis ("Banding"; 1,52) oder einer angeborenen Pulmonalstenose unter einem systolischen Druckquotienten von 0,5. Unterhalb dieses Druckwertes finden sich 3 Ventrikelseptumdefekte mit Flächenquotienten unter 0,3, zwei Kinder haben Werte zwischen 0,3 und 0,4. Sämtliche banding-Patienten weisen Druckquotienten unter 0,6 auf.

Zu den einzelnen HEATH und EDWARDS-Stufen siehe Abb. 5. Alle über 8 Wochen alten Kinder mit Grad "0" hatten eine künstliche oder angeborene Einengung der Rechtsherzausflußbahn.

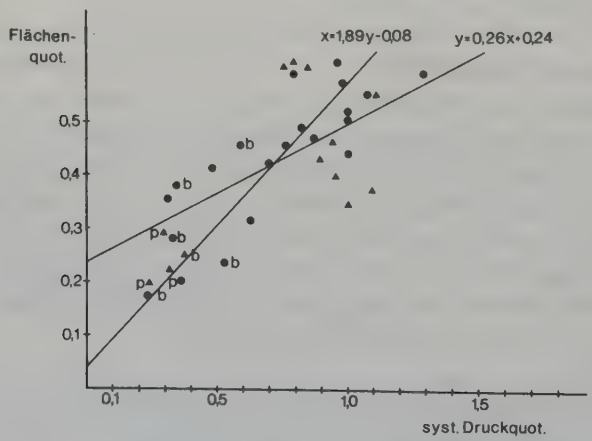


Abbildung 3: Flächen- und systol. Druckquotienten der Kinder aller Altersklassen mit VSD (●) und A-V-Kanal (▲) zu den Regressionsgeraden des Gesamtkrankenguts (p = Pulmonalstenose, b = Banding).

Atrio-Ventrikular-Kanal

Die 13 Fälle mit A-V-Kanal entsprechen im wesentlichen denen mit VSD (Abb. 3): Hier noch deutlichere Trennung in eine jüngere (bis 4,8 Monate) und eine ältere Gruppe. Alle Kinder mit Banding oder Pulmonalstenose haben Flächenquotienten unter 0,3 und systolische Druckquotienten unter 0,4. Zu den HEATH und EDWARDS-Graden siehe Abb. 5, Stufen schwerer als II sind nur in der älteren Hochdruckgruppe vertreten.

Transposition der großen Arterien

Die Lage der 11 Kinder im Schaubild (Abb. 4) folgt etwa den Regressionsgeraden des Gesamtkollektivs. Nur Fälle mit VSD (4 der 5 Kinder damit) haben systolische Druckquotienten über 0,5. Nach Bändelung der Arteria pulmonalis liegt der Flächenquotient nicht über 0,4. Die Verteilung auf die HEATH und EDWARDS-Grade zeigt Abb. 5.

double-outlet-right-ventricle und Truncus arteriosus communis

Diese 7 Kinder lassen sich, mit zwei Ausnahmen mit überdurchschnittlich starker Media, zwanglos in die Gesamtkorrelation einordnen (Abb. 4). Zu den HEATH und EDWARDS-Stufen siehe Abb. 5. Für die angeborenen und künstlichen Stenosen der Ausflußbahn des rechten Herzens liegt der Flächenquotient unter der bei der TGA angegebenen Grenze.

Pulmonalvenenfehlmündungen (ohne Stenosen)

Mit einer Ausnahme haben alle vier Kinder einen Flächenquotienten von 0,55 und darüber sowie systolische Druckquotienten über 0,8 (Abb. 4).

Vitien mit Stenosen im Bereich der Pulmonalvenen oder des linken Herzens (backward) mit und ohne zusätzlichen Shunt

Die 10 Fälle mit Lungenabflußstörungen, teilweise mit zusätzlichen Shunts, folgen - wie die Pulmonalvenenfehlmündungen - der Korrelation des Gesamtkollektivs (Abb. 4); die Einstufungen nach HEATH und EDWARDS, auch der Fehlmündungen, zeigt Abb. 5.

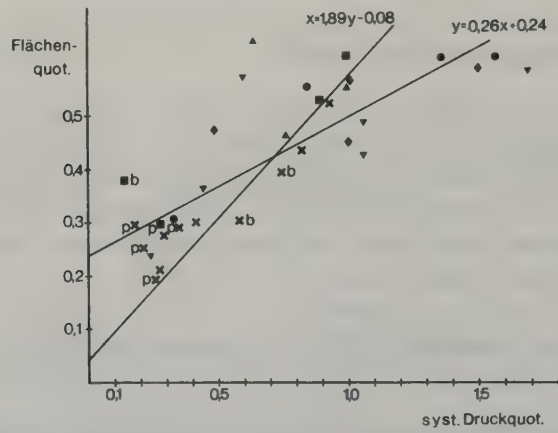


Abbildung 4: Flächen- und systol. Druckquotienten der Kinder aller Altersklassen mit TGA (✕), DORV (■), Truncus arteriosus comm. (▲), Pulmonalvenen-Fm. (●), Stenosen im Bereich der Pulmonalvenen oder des linken Herzens mit (▼) und ohne (◆) zusätzlichen Shunt zu den Regressionsgeraden des Gesamtkrankenguts (p = Pulmonalstenose, b = Banding).

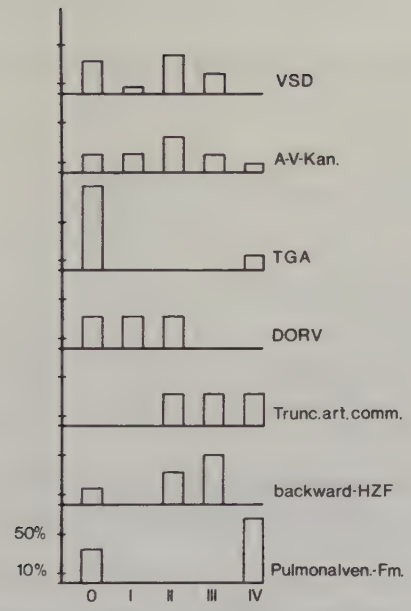


Abbildung 5: Relativer Anteil der HEATH und EDWARDS-Grade in den einzelnen Herzfehlergruppen für über 8 Wochen alte Kinder.

Klassifizierung nach HEATH und EDWARDS

Die Einstufung der 68 Lungenbefunde und ihre Verteilung auf die einzelnen Grade nach HEATH und EDWARDS zeigt die Tabelle 5 (33).

Übergangsbeurteilungen zwischen zwei Graden werden in dieser Arbeit der jeweils höheren Stufe zugeordnet. Die unsystematisierten Befunde werden nicht weiter berücksichtigt.

Tabelle 5: Absolute Häufigkeitsverteilung der Schweregrade nach HEATH und EDWARDS im Gesamtkollektiv.

Grad	alle Kinder	nur Kinder älter als 8 Wochen
O	21	17
I	7	5
II	16	14
III	15	9
IV	6	5
unsystemat.	3	3
n	68	53

Tabelle 6 zeigt die absolute Häufigkeit der Grade an den einzelnen Herzfehlern bei den über acht Wochen alten Kindern.

Tabelle 6: Fallzahlen der Herzfehler für die einzelnen HEATH und EDWARDS-Grade für Kinder älter als 8 Wochen; Gesamtkollektiv in Klammern.

	O	I	II	III	IV
VSD	5 (6)	1 (1)	6 (6)	3 (7)	O (O)
A-V-Kan.	2 (2)	2 (2)	4 (6)	2 (2)	1 (1)
TGA	6 (7)	O (1)	O (O)	O (O)	1 (1)
DORV	1 (1)	1 (1)	1 (1)	O (O)	O (O)
Trunc.art.comm.	O (O)	O (O)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
backward($\pm$Shunt)	1 (3)	O (1)	2 (2)	3 (3)	O (1)
Pulm.Ven.Fm.	1 (1)	O (O)	O (O)	O (1)	2 (2)
sonstige	1 (1)	1 (1)	O (O)	O (1)	O (O)

Die Verteilung der einzelnen Stufen auf das Lebensalter der Kinder zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Aufteilung der HEATH und EDWARDS-Grade in Altersklassen.

	≤8 W	>8 W; ≤3 M	>3 M; ≤12 M	>12 M	Summe
O	4	O	2	15	21
I	2	O	2	3	7
II	2	4	8	2	16
III	6	O	4	5	15
IV	1	2	1	2	6
Summe	15	6	17	27	65

W = Wochen, M = Monate

Vaskulopathien II. Grades kommen bei den Kindern über zwölf Monaten, anders als bei den Jüngeren, verhältnismäßig seltener vor als Grad III.

Abb. 6 macht die gute Übereinstimmung zwischen eindrucksmäßiger histologischer Einstufung und den Ergebnissen der Morphometrie deutlich.

Vergleicht man die morphometrischen Daten mit der Gradeinteilung, so ergeben sich für Kinder älter als acht Wochen die in Tabelle 8 dargestellten Werte.

Die arithmetischen Mittel der Flächenquotienten, die systolischen Druckquotienten und das Alter der über 8 Wochen alten Kinder zeigt Abbildung 7 für die einzelnen Grade, es sind Mittelwert und Standardabweichung eingetragen. Der Vergleich der Flächenquotientenmittelwerte der Grade II und III weist signifikant ($p \leq 0{,}05$; t-Test (14)) auf einen Unter-

schied der Verteilungen hin.

Tabelle 8: Flächenquotientenbereiche und Fallzahlen für die einzelnen HEATH und EDWARDS-Grade der über 8 Wochen alten Kinder.

Grad	Flächenquotienten	n
0	0,17 - 0,38	17
I	0,22 - 0,47	5
II	0,345 - 0,635	14
III	0,315 - 0,57	9
IV	0,37 - 0,605	5
Summe		50

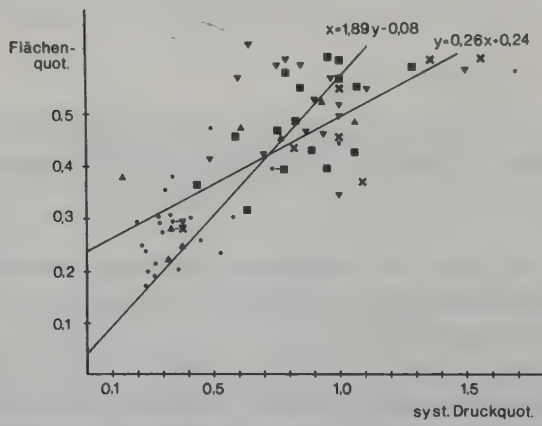


Abbildung 6: Gradeinteilung nach HEATH und EDWARDS im Vergleich zu gemessenen Werten. Gesamtkollektiv.
(●) = Grad 0
(▲) = Grad I
(▼) = Grad II
(■) = Grad III
(✕) = Grad IV und höher

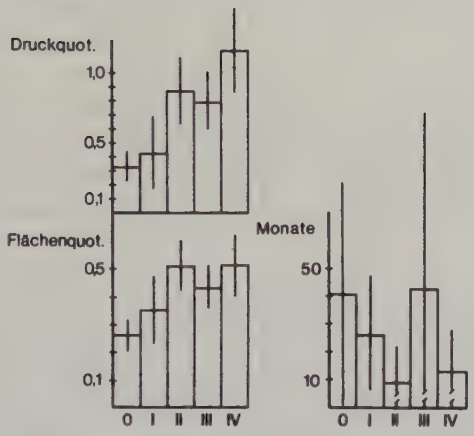


Abbildung 7: Mittelwerte und Standardabweichungen von Druckquotienten, Flächenquotienten und Alter für die einzelnen HEATH und EDWARDS-Grade bei über 8 Wochen alten Kindern.

Nur in zwei Fällen mit einem systolischen Druckquotienten unter 0,5 wird ein Stadium von II und höher gefunden. Einen höheren Druckquotienten als 0,75 haben nur 5 Kinder mit Stadien von I und weniger; von diesen sind 4 (80%) unter 8 Wochen alt (Abb. 6).

Bei einem systolischen Druckquotienten bis 0,5 weisen nur zwei Kinder einen Flächenquotienten von 0,4 oder mehr auf, andererseits liegen auch nur 4 Kinder mit einem Druckquotienten größer oder gleich 0,75 unterhalb dieser Grenze.

Alterseinfluß auf die relative Mediastärke

Bei der Aufteilung aller Fälle der Gruppe mit Druckquotienten von 0,75 bis 1,2 anhand des Medians der Flächenquotienten erscheint die Hälfte mit der größeren Mediastärke signifikant jünger ($p \leq 0{,}02$, t-Test; (14)). Für Druckquotienten zwischen 0,5 und 0,75 ist ein Altersunterschied im gleichen

Sinne vorhanden. In der Gruppe mit niedrigstem Druckquotienten (0,2 - 0,5) läßt sich keine Altersdifferenz sichern (Tab. 9).

Tabelle 9: Mediane der Flächenquotienten innerhalb der einzelnen Druckklassen. Mittleres Alter und Standardabweichung (in Monaten) der Fälle ober- bzw. unterhalb des Medians (1. bzw. 2. Wert) jeder Klasse.

Druckquot.:	≥0,75; <1,20		>0,5; <0,75		>0,2; <0,5	
Flächenquot.: (Median)	0,5		0,44		0,285	
Alter: m	2,02	11,28	7,20	51,34	52,49	38,76
s	1,08	14,05	1,31	33,44	70,31	21,46
n:	15	16	4	4	11	12

Nach Zuordnung der über acht Wochen alten Kinder mit pulmonalem Hochdruck (ohne solche mit backward-Herzfehlern) in zwei Altersgruppen - bis/älter 12 Monate - muß die Nullhypothese der Übereinstimmung der Flächenquotientenmittelwerte beider Gruppen hochsignifikant verworfen werden ($p \leq 0,01$, t-Test; (14)). Wird bei den gleichen Kindern die Altersgrenze auf drei Monate festgelegt, findet sich ebenfalls ein höherer Flächenquotientendurchschnitt für die Jüngeren. In der entsprechenden Gruppe mit Druckquotienten von 0,2 bis 0,5 - Fälle mit einer Bändelung der Arteria pulmonalis ausgeschlossen - zeigt sich bei den Kindern unter 12 Monaten ein signifikant höherer Wert als bei den Älteren für die Flächenquotienten ($p \leq 0,05$, t-Test; (14)).

Für die Mittelwerte und Standardabweichungen der systolischen Druckquotienten und der arithmetischen Mittel der Flächenquotienten bei verschiedenen Altersgruppen mit hohem bzw. niedrigem Druckquotienten vergleiche Abbildung 8.

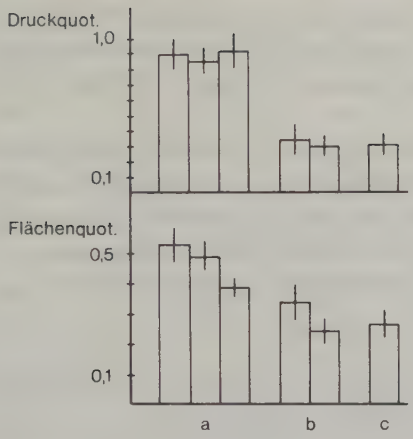


Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichungen von Flächen- und Druckquotienten der über 8 Wochen alten Kinder (ohne backward-Herzfehler) für die Hochdruckgruppe ("a", Druckquot. 0,75 - 1,2; n = 18) und die Gruppe mit Druckquotienten von 0,2 - 0,5 ("b", n = 15; "c", n = 4).
In Gruppe "a" liegen die Altersgrenzen bei 3 bzw. 12 Monaten, in Gruppe "b" bei 12 Monaten, "c" sind Fälle mit lange effektivem Banding.

Auch bei den Stadien III nach HEATH und EDWARDS, siehe auch Abbildung 7, liegen bei einer Altersgrenze von 6 Monaten deutlich höhere Werte der Flächenquotienten bei den Jüngeren (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Mittelwert und Standardabweichung der Flächenquotienten von über bzw. unter sechs Monate alten Kindern des Stadium III nach HEATH und EDWARDS.

Flächenquot.	unter	über 6 Mon.
m	0,486	0,392
s	0,061	0,055
n	4	5

Innerhalb einzelner Altersklassen ergeben sich die folgenden Korrelationskoeffizienten zwischen arithmetischem Mittel der Flächenquotienten und dem systolischen Druckquotienten (ohne Banding-Kinder und backward-Herzfehler (Tab. 11, Abb. 9):

Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten, Fallzahlen und Determinationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen Flächen- und systolischen Druckquotienten bei Aufteilung der Kinder in 3 Altersklassen (Banding-Kinder und backward-Herzfehler ausgenommen).

Alter	r	n	r^2
unter 8 Wo.	0,72	11	0,52
8 Wo.-12 Mon.	0,72	21	0,52
über 12 Mon.	0,90	20	0,81

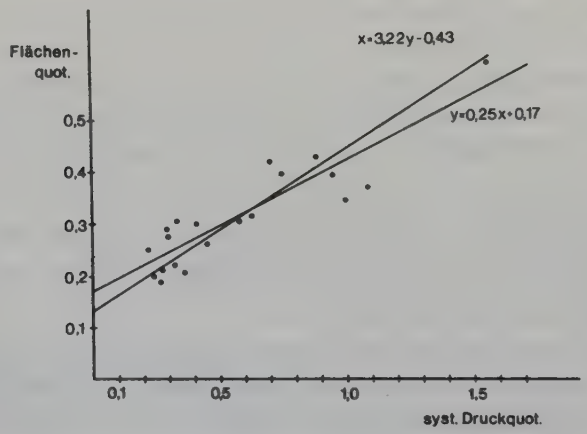


Abbildung 9: Korrelation zwischen dem arithmetischen Mittel der Flächenquotienten der großen und kleinen Gefäße und dem systolischen Druckquotienten für über 12 Monate alte Kinder (ohne solche mit backward-HZF oder Banding; r = 0,9).

Werden die Gesamtgefäßquerschnittsflächen der Gefäße unter 100 µm Außendurchmesser von Kindern, die jünger bzw. älter als 12 Monate sind, verglichen, ergeben sich für die Gruppe mit Druckquotienten von 0,75 bis 1,2 andere Werte als für Kinder mit Druckquotienten von 0,2 bis 0,5 (Tab. 12).

Tabelle 12: Gesamtgefäßquerschnittsflächen in zwei Druckklassen bei Kindern über und unter 12 Monaten Alter (Gefäße ≤ 100 µm, Mindestalter 3 Monate, Werte als Meßeinheiten (und Prozent)).

Nur Kinder über 3 Monate, Werte in Meßeinheiten und Prozent

Druckquot.	jünger	älter als 12 Mon.
0,75 - 1,2	343,9(100%)	476,5(138,6%)
0,2 - 0,5	278,8(100%)	315,9(113,3%)

Differenzierung von Arterien über und unter 100 µm Außendurchmesser

Im Gesamtkollektiv ist kein Unterschied im Verhalten von arteriellen Gefäßen über und unter 100 µm äußeren Durchmessers festzustellen (siehe Abb. 11). Die Differenzierung der beiden Flächen- bzw. Durchmesserquotienten jedes Falles ergibt für keinen der beiden Parameter signifikante Unterschiede (t-Test;(46)).

Bei der Aufschlüsselung nach HEATH und EDWARDS-Graden und nach Herzfehlergruppen findet sich, mit einer Ausnahme, keine Dominanz der größeren oder kleineren Gefäße.

Nur bei den backward-Herzfehlern muß die Nullhypothese, daß sich beide Gefäßgruppen gleich verhalten, signifikant verworfen werden (Wilcoxen-Test, $p \leq 0,05$; (17)). Bei Einbeziehung der unter 8 Wochen alten Kinder wird das Ergebnis durch die größere Anzahl sogar hochsignifikant ($p \leq 0,01$; (17)), vergleiche Abbildung 10.

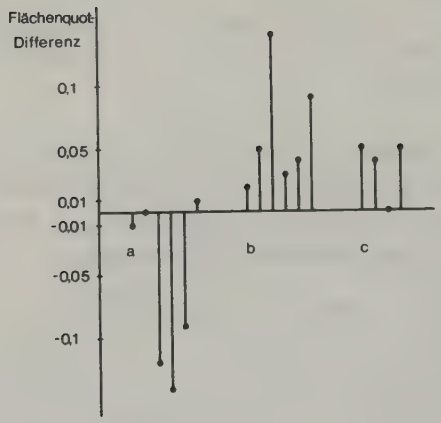


Abbildung 10: Differenz der Flächenquotienten der Gefäße über und unter 100 µm Außendurchmesser, bei positiven Werten überwiegt der Mediaanteil der kleineren Gefäße.
Gruppe "a" sind Kinder mit lange effektivem Banding, Gruppe "b" backward-HZF (mit und ohne Shunt) über und unter (Gruppe "c") acht Wochen Alter.

Die Zusammenstellung der verschiedenen Altersklassen läßt keine Dominanz einer der beiden Gefäßgruppen erkennen.

In der Gruppe mit annähernder Druckgleichheit in kleinem und großem Kreislauf (systolischer Druckquotient von 0,75 bis 1,2) sind die Werte mit Druckquotienten unter 1,0 im sign-Test ($p \leq 0{,}025$; (46)) signifikant auffällig bei Überwiegen der Mediastärke der größeren Gefäße; die Tendenzen der Gruppe über 1,0 gehen dagegen zur Dominanz kleinerer Gefäße (Abb. 11). Mindestalter 8 Wochen.

Für die Kinder mit einer lange wirksamen Bändelung der Arteria pulmonalis (Kriterien: länger als 18 Monate, Abfall

des systolischen Druckquotienten um mindestens 0,15) ergibt sich eine Dominanz der relativen Mediastärke in den Arterien über 100 µm Außendurchmesser (siehe Abb. 10).

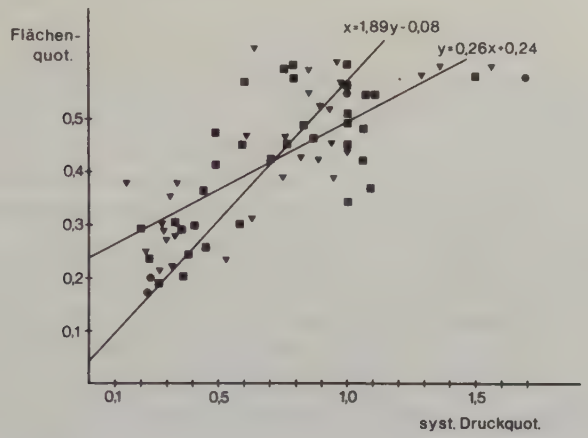


Abbildung 11: Differenz der Flächenquotienten der Gefäße über und unter 100 µm Außendurchmesser. Überwiegen der kleineren (■) bzw. größeren (▼) Gefäße eingetragen im Schaubild des Gesamtkollektivs mit seinen Regressionsgeraden.

Fibrotische Veränderungen

Bei einem Drittel der Fälle mit einer lange effektiven Bändelung der Arteria pulmonalis findet sich eine perivaskuläre Fibrose.

Neben der Begutachtung der Gefäße wurden die Präparate auf das Vorhandensein einer interstitiellen Lungenfibrose durchgesehen. Diese fiel bei 12 Kindern, darunter mit einer Ausnahme alle Kinder mit einem backward-Herzfehler ohne zusätzlichen Shunt, auf; Tabelle 13 zeigt die Verteilung auf die einzelnen HEATH und EDWARDS-Grade.

Tabelle 13: Interstitielle Fibrose: Fallzahlverteilung und relativer Anteil an den einzelnen HEATH und EDWARDS-Graden bei den über 8 Wochen alten Kindern; Fallzahlen bei den Kindern jünger als 8 Wochen.

Grad	O	I	II	III	IV
interst. Fibr.	-	-	2	4	1
Anteil an d. Graden	-	-	14,3%	44,4%	20%
Alter unter 8 Wochen:					
interst. Fibr.	1	1	1	2	-

IV. DISKUSSION

Untersuchungskollektiv

Der höhere Anteil schwerer Herzfehler im Sektionsgut gegenüber klinischen Serien ist bekannt (2). Wenn auch nicht ausgeschlossen werden kann, daß ein Teil der Kinder gerade deshalb im kardio-respiratorischen Versagen verstarb, weil die Lungenstrombahn besonders stark auf die pathologische Belastung reagierte, so haben doch nur 30,9% unserer Fälle Läsionen der Stadien II-III und höher. ITOH et al. fanden keinen Unterschied zwischen der Media verstorbener und überlebender Kinder mit gleichem Grundleiden; sie sahen keinen Zusammenhang zwischen Gefäßveränderung und direkter Todesursache (44). In unserem Untersuchungsgut entspricht der Todeszeitpunkt nicht unbedingt dem bei natürlichem Verlauf. Operative Eingriffe, deren Indikation, Zeitpunkt und Letalität, diese wieder von der jeweiligen hämodynamischen Situation mitabhängig, bestimmen die Altershäufigkeitsverteilung mit (6,9,11,12,18,27,29,30,40,41,43).

Bei der Obduktion besteht die Möglichkeit der Materialentnahme aus allen Lungenlappen, deshalb kann der unterschiedliche Durchfluß (38,71) oder die Frage, ob einzelne Lungenregionen, wie z.B. die zur Probeexzision günstige Lingula, für die ganze Lunge repräsentativ sind (32), vernachlässigt werden. Außerdem steht nur im Sektionsmaterial eine ausreichend große Anzahl verwertbarer arterieller Gefäße über 100 µm Außendurchmesser zur Verfügung.

Der hohe Anteil schwerer Herzfehler oder die Dominanz einiger Altersgruppen beeinflussen das Untersuchungsergebnis nicht direkt (22), da morphometrischer und hämodynamischer Parameter jedes Falles einzeln einander zugeordnet wurden. Auch die Voraussetzung eines systolischen Druckwertes sowohl des kleinen als auch des großen Kreislaufs bei jedem Kind kann, ohne daß das Ergebnis - wegen der Gegenüberstellung

der Einzelwerte - dadurch eingeschränkt wird, zu einer Beeinflussung der Häufigkeitsverteilung führen, denn Lebensalter und Art des Vitiums determinieren auch die Meßmöglichkeiten mit. Der Bezug der Werte der Arteria pulmonalis auf die systolischen Druckwerte des Körperkreislaufs (9,11,30, 36,40,41,42) soll eine bessere Vergleichbarkeit unter verschiedenen Kreislaufsituationen und Altersstufen ermöglichen als die alleinige Betrachtung (49,69) des Lungenkreislaufs.

Morphologische Untersuchungsmethoden

Die Auffüllung der Lungen erfolgte nicht über den arteriellen Gefäßbaum (37,48,58), sondern pertracheal; dadurch soll eine Manipulation der Gefäße vermieden werden. Postmortale und altersbedingte Unterschiede in der Dehnbarkeit der Gefäße, wie sie unter arterieller Injektion der Gefäße auftreten können, sollen dadurch ausgeschlossen werden (63). Manche Autoren verzichteten sogar ganz auf eine Anfüllung der Lunge (24,53,54).

Bei den bisher verwandten morphometrischen Verfahren zur Erfassung der Mediastärke in arteriellen Lungengefäßen wurde die Media in Bezug gesetzt zum Durchmesser innerhalb der Lamina elastica interna (24), zur Fläche der Intima (53), zur Fläche der Nuclei der Intima (55), zur Lungengewebefläche (58), zu einem mathematisch idealisierten Gefäßradius (44) sowie zum äußeren Gefäßdurchmesser (37,48,62,65,66). Nach der letzteren Methode wurde auch in der vorliegenden Arbeit die Mediafläche bzw. -stärke in Relation zur Gesamtgefäßfläche bzw. zum Gesamtgefäßdurchmesser gesetzt. Durch diese beiden Parameter wird die relative Mediastärke ermittelt, durch die Einzelmessung besteht außerdem die Möglichkeit der Zuordnung zu verschiedenen Gefäßgrößen. Eine Veränderung der Gefäßzahl und dadurch des Anteils des Mediaquerschnitts an der Gesamtgewebequerschnittsfläche wird dabei nicht erfaßt (58).

Das hier verwandte Verfahren ist gut reproduzierbar und bietet die Möglichkeit der relativ einfachen Erfassung einer größeren Gefäßanzahl. Die mathematische Idealisierung des Gefäßradius zur Egalisierung des Kontraktionsgrades der Gefäße (44), die eine weitere Manipulation darstellt, führt selbst zu artifizieller Beeinflussung der Ergebnisse. Deshalb wurde hier die Messung einer ausreichend großen, repräsentativen Gefäßanzahl bevorzugt.

Zusammenhang zwischen morphometrischen und hämodynamischen Parametern im Gesamtkollektiv unter Berücksichtigung des Alters

Ein Zusammenhang zwischen den Druckwerten im kleinen Kreislauf und den eindrucksmäßig eingeteilten histologischen Veränderungen ist von verschiedenen Untersuchergruppen angegeben worden. So fanden HEATH et al. bei 15 Patienten mit ASD bei klassierter histologischer Einteilung (33) bei den Stadien II und höher einen etwa doppelt so hohen Mitteldruck der Arteria pulmonalis als im Stadium I, bei 24 Fällen mit VSD ergaben sich ähnliche Werte, Grad V zeigte einen demgegenüber nochmals deutlich erhöhten Druck (35). Auch fiel ein Rückgang des Schweregrades der Vaskulopathie bei Kindern nach Bändelung der Arteria pulmonalis auf, wenn dabei der Druck im Lungenkreislauf gesenkt werden konnte (42). Bei grober Klassierung (3-Stufeneinteilung von Druckquotient und Histologie; 9-Feldertafel) fand GLAES-LEWANDOWSKI eine Kovarianz von systolischem Druckquotienten und histologischem Befund (26). In Lungenbiopsien von 44 Fällen mit VSD sahen WAGENVOORT et al. eine höhere Inzidenz der Mediahypertrophie bei systolischen Druckwerten über 60 mm Hg als unterhalb dieses Wertes (67). HISLOP et al. beobachteten bei vier Kindern mit VSD eine um so stärkere Media, je höher der Gefäßwiderstand war (37).

Wenn auch einige Autoren (28,50) betonen, daß vom Druck nicht auf den Zustand der Gefäße geschlossen werden könne, so zeigen doch die in dieser Arbeit gefundenen Korrela-

tionen, daß ein linearer Zusammenhang zwischen Mediastärke und Druckparameter angenommen werden kann. Mittels Morphometrie kann die Media der arteriellen Lungengefäße quantitativ erfaßt und entsprechenden systolischen Druckquotienten zugeordnet werden. Umgekehrt läßt sich für einen vorgegebenen Druckwert ein bestimmter Mediastärkenbereich angeben. Durch die Morphometrie ist es - anders als in den bisherigen Untersuchungen - möglich, den Zusammenhang zwischen Hämodynamik und Gefäßwandveränderung näher zu analysieren und statistisch zu sichern.
Diese weitere Information erlaubt eine zusätzliche Präzisierung der histologischen Diagnose und eine Überprüfung der herkömmlichen Parameter der pulmonalen Hypertension wie Druckwerte und der Klassifikation der Vaskulopathie. Auf die Problematik der Differenzierung verschiedener Gefäßreaktionstypen, wie sie von BLOOMFIELD für den VSD angegeben wurden (4), wird bei der Besprechung einzelner Herzfehler näher eingegangen.

Die Abweichung des relativ niedrigen Korrelationskoeffizienten der Durchmesserquotienten der kleinen Gefäße (dieser liegt aber noch innerhalb des 99% Vertrauensintervalls der anderen Koeffizienten) kann meßtechnisch bedingt sein: Bei der benutzten Vergrößerung ist - limitiert durch das Auflösungsvermögen des MOP - die Messung der Media kleiner Gefäße weniger genau als bei den größeren Arterien. Die dadurch entstandene Unschärfe kann den etwas niedrigeren Korrelationskoeffizienten der Durchmesserquotienten der Arteriolen verursacht haben. Daß sich kein Unterschied zwischen arithmetischem und gewogenem Mittel findet, beruht darauf, daß für das Gesamtkollektiv kein Unterschied zwischen Gefäßen über und unter 100 µm Außendurchmesser besteht. Der lineare Zusammenhang (14,46) zwischen Druckquotienten und sowohl Flächen- als auch Durchmesserquotienten, zwei unterschiedlichen Kurven, beruht darauf, daß im Bereich der Flächenquotienten von 0,2 bis 0,6 deren Kurve derjenigen der Durchmesserquotienten angenähert ist. So beträgt der Umrechnungsfaktor für einen Durchmesserquotienten von 0,15 zum

Flächenquotienten etwa 1,85, für einen Wert von 0,3 ungefähr 1,7.

Die Streubreite der gefundenen Mediawerte für die jeweiligen Druckquotienten kann durch das unterschiedliche Alter der Kinder mitbedingt sein. So wird bei normaler Entwicklung das Ende der postpartalen Involution der Gefäßstruktur für ein Alter von etwa 18 bis 24 Monaten angenommen (44,63,64,65, 66). In der Folgezeit bleibt die Mediastärke gleich (62) oder nimmt nur noch geringfügig ab (44). Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlbildungen, bei denen andere hämodynamische Verhältnisse als bei normalen vorliegen, wurden vom Normalen abweichende Verläufe der Gefäßentwicklung angegeben. So beschrieben ITOH et al. für verschiedene angeborene Herzfehler einen unterschiedlichen zeitlichen Verlauf ihres Mediastärkenparameters, nämlich sowohl Zunahme, Abnahme als auch Anstieg nach primärem Abfall der Mediadicke (44).

Einen initialen Anstieg in den ersten Lebensmonaten und dann, auf etwas niedrigerem Niveau, eine gleichbleibende Mediastärke ab dem zwölften Monat gab NAEYE für große Ventrikelseptumdefekte an (55). Nach einem Abfall der Mediadicke in den ersten Lebenswochen fanden WAGENVOORT et al. beim VSD einen deutlichen Anstieg (66). In diesen Untersuchungen wurden aber die jeweiligen hämodynamischen Verhältnisse nicht näher berücksichtigt, allenfalls wurde eine Trennung von großen und kleinen Defekten vorgenommen. Deshalb war keine Differenzierung der Überlagerung von Druck- und Altersauswirkungen möglich, denn dafür erscheint eine Einteilung in Druckgruppen notwendig.

Bei Aufteilung der Kinder in Druckklassen der Arteria pulmonalis kann man eine Abnahme der relativen Mediastärke in verschiedenen Druckgruppen mit zunehmendem Alter zeigen. Auch die höheren Korrelations- und Determinationskoeffizienten nach Berücksichtigung des Alters lassen die Bedeutung dieses Faktors für die Kovarianz von hämodynamischen und morphologischen Befunden erkennen. Die hohe Korrelation -

im Vergleich zu den jüngeren Kindern - jenseits des ersten Lebensjahres, nach Abschluß des größten Teiles der Gefäßentwicklung, macht den Unterschied zum Säuglingsalter deutlich: In den ersten 12 Monaten kommt der verschiedenen Reagibilität und der unterschiedlichen Involutionsgeschwindigkeit eine große Bedeutung zu; dies schließt nicht aus, daß eine weitere Unterteilung in mehr Altersklassen bei einem grösseren Kollektiv auch hier höhere Korrelationen ergibt. Ob diese Mediastärkenabnahme durch Ektasie oder durch postpartale Gefäßinvolution oder durch beides hervorgerufen wird (64), läßt sich in dieser Untersuchung nicht differenzieren. Die größere Zunahme der Gesamtgefäßquerschnittsfläche bei ausgeprägtem pulmonalem Hochdruck gegenüber den drucknormalen Kindern läßt eine Dilatation zumindest als einen Faktor - neben der Involution - möglich erscheinen.

Im Vergleich der verschiedenen hämodynamischen Parameter lassen die Korrelationskoeffizienten zwischen den arithmetischen Mitteln der Flächenquotienten und den Quotienten der Mitteldrucke bzw. systolischen Drucke der Arteria pulmonalis und der Aorta keine Überlegenheit eines der beiden Parameter erkennen. Der Absolutwert des Pulmonalismitteldruckes korreliert ebenso hoch mit der Mediaquerschnittsfläche der Lungengefäße, der Bezug auf den Körperkreislauf bewirkt beim Mitteldruck keine aussagekräftigeren Ergebnisse. Beim systolischen Druck dagegen ergibt der Bezug zum Körperkreislauf eine etwas stärkere lineare Korrelation.

Während IDRESS et al. eine deutliche Korrelation zwischen Druck und Widerstand im kleinen Kreislauf zeigten (43), fanden andere nach VSD-Verschluß zwar ein Absinken des Druckes, aber nicht unbedingt einen Widerstandsabfall (7,27). In den meisten Arbeiten ergab sich aber eine gute Übereinstimmung im Verhalten von Druck und Widerstand (4,41,45). Da auch HOFFMAN die Bedeutung des transmuralen Druckes für die Vaskulopathie hervorhob (38), wurde in dieser Arbeit der Druck als hämodynamischer Parameter verwandt.

Differenzierung von Arterien über und unter 100 µm Außendurchmesser

Zur Aufteilung zwischen kleinen und mittleren Gefäßen wurde in dieser Arbeit eine feste Grenze von 100 µm (8,55,58) unter der Annahme gewählt, daß besonders die kleineren Gefäße für Widerstands- und Druckverhalten im Lungenkreislauf eine wichtige Rolle spielen (58). Eine mit dem Alter variierte Grenze der Gefäßgröße (64) oder die Abgrenzung von Gefäßgenerationen (20,48) wurden nicht angewandt, denn dann wäre keine unvoreingenommene Messung möglich bzw. wäre im zweiten Fall eine wesentlich aufwendigere Materialaufbereitung notwendig gewesen. Aus diesen Gründen und wegen der besseren Reproduzierbarkeit gegenüber der individuell variierten Grenze wurde hier ein konstanter Grenzwert bevorzugt.

Eine Zuordnung der Dominanz der kleineren oder größeren Gefäße zum Lebensalter ist nicht möglich. Bei einer Grenze von 100 µm ist ein Überwiegen der kleineren Gefäße, wie es WAGENVOORT et al. ab der 4. Woche für normale Kinder fanden (64), nicht festzustellen. Obwohl sich auch für die einzelnen Druckklassen kein Überwiegen einer bestimmten Gefäßgröße findet, liegt bei einem systolischen Druckquotienten von 1,0 in der Gruppe mit ungefährer Druckgleichheit eine auffällige Zäsur; bei den Kindern unter diesem Wert sind die Arteriolen weniger, ab dieser Grenze jedoch stärker hypertrophiert als die Gefäße mit einem Außendurchmesser über 100 µm. Zwar ist die besondere Bedeutung der kleineren Gefäße für den Strombahnwiderstand bekannt (58), doch erscheint eine zufällige Aufteilung hier eher möglich, da bei den Kindern, welche im kleinen Kreislauf einen deutlich höheren Druck als im Körperkreislauf aufweisen, keine Dominanz der kleineren Gefäße besteht.

Die Auftrennung von größeren und kleineren Gefäßen bei Herzfehlern mit einem Rückstau in die Lungengefäße zeigt ein Überwiegen der Mediahypertrophie in den arteriellen Gefäßen unter 100 µm Außendurchmesser, welches sich bei den anderen

angeborenen Herzfehlern nicht findet. Diese stärkere Hypertrophie dürfte der Wandverdickung im venösen Teil der Lungenstrombahn entsprechend zu verstehen sein. Ähnlich der Arterialisation im venösen Schenkel wurde für diese Herzfehler auch von WAGENVOORT und WAGENVOORT eine ausgeprägte Muskularisation der kleinen arteriellen Gefäße angegeben (63). Bei den Kindern mit einer über längere Zeit wirksamen Bändelung der Arteria pulmonalis ist die Regression der vormals hypertrophierten Media (42) in den Arteriolen ausgeprägter als in den größeren arteriellen Gefäßen. Die Rückbildung der verstärkten Media scheint bei den besonders widerstandsrelevanten Gefäßen schneller als bei den größeren muskulären Arterien abzulaufen.

Klassifizierung nach HEATH und EDWARDS

Zwischen dieser Einteilung der pulmonalen Vaskulopathie und dem arithmetischen Mittel der Flächenquotienten besteht eine hohe Übereinstimmung, besonders dann, wenn das Alter mit berücksichtigt wird; der Zusammenhang mit den Druckverhältnissen in der Arteria pulmonalis (26,35,42) ist ebenfalls deutlich. Diese Kovarianz trifft auch für jene Herzfehler zu, für welche die Klassifikation von HEATH und EDWARDS ursprünglich nicht entwickelt worden war (33,59). Der niedrigere Flächenquotient vom Stadium III gegenüber Grad II erklärt sich durch das unterschiedliche Durchschnittsalter beider Gruppen.

Die Altersverteilung zeigt, daß Intimafibrosen (Grad II-III und höher) in allen Altersklassen vorkommen, während andere Untersucher sie im ersten Lebensjahr nur selten fanden (66). Auch in dieser Arbeit nimmt mit ansteigendem Alter der Anteil der höhergradigen Vaskulopathien in der Gruppe der über acht Wochen alten Kinder zu (26,42). Ein zunehmender Schweregrad der Intimaläsionen geht allerdings nicht mit einer weiteren Zunahme der Mediastärke parallel.

Aufteilung nach Herzfehlern
Ventrikelseptumdefekt

Im Krankheitsverlauf des Ventrikelseptumdefekts spielt die Entwicklung der pulmonalen Vaskulopathie eine wesentliche Rolle (4,50,51). BLOOMFIELD fand, daß die Größe des Defekts für die hämodynamischen Auswirkungen ausschlaggebend ist (4). LUCAS et al. zeigten eine deutliche Korrelation zwischen dem systolischen Druckquotienten und der Größe des Defekts (bezogen auf die Körperoberfläche) (50). Bei der Streuung dieser Korrelationen gibt aber die direkte Messung der hämodynamischen Verhältnisse die Bedeutung des Defekts am genauesten wieder. Auch Spontanverschlüsse nicht zu großer Defekte sind möglich (4,39,41,51).

Im Sektionsgut finden sich überwiegend Ventrikelseptumdefekte, die einen schweren Hochdruck bewirkten. Niedrige systolische Druckquotienten weisen fast nur Fälle mit Einengung der Rechts-Herz-Ausflußbahn auf. Ein repräsentatives Bild des natürlichen Verlaufs beim VSD an Hand der Gefäßbefunde verstorbener Kinder kann daher nicht erwartet werden (66). Bei den sezierten Kindern über acht Wochen ist ein hämodynamisch schwerer Lungenhochdruck regelmäßig mit einer Vaskulopathie mittleren oder schweren Grades vergesellschaftet.

NAEYE fand bei großem VSD für den Parameter "Mediaquerschnittsfläche/Fläche der Intima-Nuclei" in den ersten 2 Lebensmonaten keinen Unterschied zu normalen Kindern, in der Folgezeit lagen die meisten Ventrikelseptumdefekte höher. Andererseits hatten dort einige große Ventrikelseptumdefekte im ersten Monat eine weniger starke Media als die Kontrollgruppe (55). Entsprechendes stellten WAGENVOORT et al. für den prozentualen Anteil der Mediastärke am äußeren Durchmesser fest (66). Diese Beobachtungen lassen, obwohl die Druckverhältnisse nicht entsprechend berücksichtigt wurden, auf eine verschieden schnell ablaufende postpartale Involution der Gefäßstrukturen schließen. Dem könnten in der vorgeleg-

ten Korrelation die Unterschiede in der Mediastärke bei gleichem Druck und Alter entsprechen.

Das gleichzeitige Ablaufen der altersbedingten Involution der Gefäße und der hypertensionsabhängigen Gefäßwandhypertrophie kann sich nach den Vorstellungen von BLOOMFIELD (4) auf verschiedene Weise - je nach Reagibilität der Lungengefäße - überlagern und so zu unterschiedlichen Verläufen beim Ventrikelseptumdefekt führen. Nach diesem Konzept, das "Hyper-" und "Hyporeagible" von durchschnittlich reagierenden Kindern abgrenzt, besteht je nach Zuordnung zu einer dieser Gruppen postpartal entweder ein durchgehender Anstieg der Mediastärke oder ein ständiger Abfall oder ein sekundärer Anstieg nach initialem Abfall der Mediadicke mit jeweils entsprechenden hämodynamischen Konsequenzen. Die Einordnung in dieses Schema an Hand der hier gefundenen Werte ist aber wegen der nur für einen Zeitpunkt vorliegenden Messung nicht sicher möglich.

Schon ab einem Alter von wenigen Wochen finden sich bei uns Kinder mit hohen Mediawerten. Eine Involution fetaler Gefäßstrukturen (55,65,66), der dann erst eine Hypertrophie folgt, müßte in sehr kurzer Zeit stattgefunden haben. Nach den Vorstellungen von BLOOMFIELD (4) und anderen (16,37,51) wären dann auch sehr junge Fälle mit niedriger Mediastärke zu erwarten, welche aber bis zum Alter von 8 Wochen in dieser Arbeit nicht erfaßt worden wären. Mit zunehmendem Alter ist die Mediastärke auch bei Ventrikelseptumdefekten mit schwerem Hochdruck im Vergleich zu jüngeren Kindern mit solchen Druckwerten niedriger. Dies und die sehr hohe Mediastärke schon bei nur wenige Wochen alten Patienten könnte für ein Parallellaufen von involvierenden und durch den VSD verursachten, eine Hypertrophie hervorrufenden Faktoren - bei individuell verschiedener Reagibilität der Gefäße (4) - sprechen. Die Annahme einer verzögerten Involution und einer daran anschließenden Mediahypertrophie, wie sie auch von RUDOLPH angegeben wurde (56), ist ebenfalls möglich (39); niedrigere Mediastärken wären dann bei den Kindern im Sek-

tionsgut unterrepräsentiert gewesen. Die Bedeutung der Einzelkomponenten Involution, Ektasie und reaktive Hypertrophie kann in dieser Untersuchung bei Messung nur zu einem Zeitpunkt nicht geklärt werden.

Anders als bei WAGENVOORT et al. (66) weist ein erheblicher Teil der in Tübingen sezierten Kinder schon im ersten Lebensjahr eine Intimaschädigung auf.

A-V-Kanal

Wie in anderen Untersuchungen (4,26) entsprechen die Ergebnisse im Wesentlichen denen beim VSD; die Aufteilung in ältere und jüngere Kinder wird noch deutlicher. Anders als beim VSD finden sich Intimafibrosen erst jenseits des ersten Lebensjahrs. ITOH et al. gaben für Endokardkissendefekte, abweichend vom VSD, eine Zunahme der relativen Mediastärke, beginnend von postpartal unterdurchschnittlichen Werten bis zur Hypertrophie, mit fortschreitendem Alter an (44). Dies läßt sich an Hand der vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigen, die Ursache des Unterschieds mag der Anteil der Vorhofseptumdefekte in ihrem Patientengut sein.

Transposition der großen Arterien

Bei der TGA besteht eine deutliche Aufteilung in Fälle mit und ohne VSD, nur bei ersteren ist eine pulmonale Hypertension festzustellen (68), ein Zusammenhang zwischen Defektgröße und Mediastärke soll jedoch nicht bestehen (22). Dagegen wurde in anderen Arbeiten auch bei Transpositionen ohne VSD ein pulmonaler Hochdruck gefunden (13,22). Die Transpositionen ohne VSD haben in unserem Patientengut - mit Ausnahme eines Kindes mit Veränderungen des Stadiums O-II - keine Vaskulopathie mit hypertrophierter Media. Allerdings finden sich in unserem Untersuchungskollektiv an Transpositionen ohne VSD und DAP, die nach einigen Autoren einen Lungenhochdruck hätten entwickeln können (13,22,47), nur sechs (z.T. mit zusätzlichen Pulmonalstenosen), davon

weist kein Fall einen Druckquotienten mit Werten über 0,5 auf. Auch in unserer Untersuchung zeigen Transpositionen mit Pulmonalstenose erwartungsgemäß (13,24,68) keine Vaskulopathie. Ein Anstieg der Mediastärke mit zunehmendem Alter (22,44) von Transpositionen ohne Pulmonalstenose läßt sich bei unserer geringen Anzahl solcher Fälle nicht feststellen.

Pulmonalvenenfehlmündungen und Herzfehler mit Behinderung des venösen Abflusses der Lunge

Die vier partiellen und totalen Lungenvenenfehlmündungen ohne Stenosen der Lappenvenen oder im Bereich des linken Herzens haben hohe Mediastärken schon in sehr frühem Lebensalter, wobei der hohe Lungendurchfluß eine Rolle spielen könnte. Weiterhin können bei unserer Obduktionstechnik intrapulmonale Stenosen der Lungenvenen nicht ausgeschlossen werden. Von ITOH et al. wurde dagegen bei Verwendung einer auf einem mathematisch idealisierten Gefäßradius beruhenden Untersuchungsmethode an einem aus 2 Biopsien und 3 Autopsien bestehenden Untersuchungskollektiv ein gravierender Anstieg der Mediastärke für totale Lungenvenenfehlmündungen erst nach dem 1. Lebensjahr festgestellt (44).

Bei unseren 10 Kindern mit Behinderung des venösen Abflusses der Lunge (mit und ohne zusätzlichen Shunt) findet sich in den meisten Fällen - wie auch von WAGENVOORT und WAGENVOORT angegebenen (63) - ebenfalls eine relativ dicke Media. Über eine deutliche Hypertrophie schon bei Feten mit schwerer Abflußbehinderung der Lunge wurde von WAGENVOORT berichtet (59).
Die Dominanz der kleineren Gefäße bei diesen Kindern wurde oben schon erwähnt. Der starken Media entspricht - sowohl bei den Fehlmündungen als auch bei den Abflußbehinderungen - die frühzeitige Vaskulopathie: 50% der Kinder unseres Kollektivs haben Einstufungen in Grad II-III und höher, das jüngste davon wurde nur eine Woche alt (Stadium IV).

Zusammenhang zwischen Druck und Mediastärke

Die Korrelation zwischen der Mediadicke arterieller Lungengefäße mit einem äußeren Durchmesser unter 300 µm bei angeborenen Herzfehlern und dem Druck in der Arteria pulmonalis ist deutlich. Dennoch ergeben sich für den jeweiligen hämodynamischen bzw. morphometrischen Parameter erhebliche Spielbreiten des jeweils anderen. Entsprechend den Determinationskoeffizienten müssen weitere Aspekte berücksichtigt werden. Dabei spielt für die Korrelation weniger der Typ des Herzfehlers eine Rolle als andere Faktoren. Mit zunehmendem Alter ergeben sich für die einzelnen Druckwerte niedrigere Mediastärken. Berücksichtigt man das Alter, so finden sich deshalb höhere Korrelationskoeffizienten. Ein weiterer Faktor ist die genetisch determinierte Reagibilität der Lungengefäße (4,56,70). Diese, sowie der Einfluß des Hämatokrit (13), der Hypoxie und anderer Faktoren mußten in dieser Arbeit unberücksichtigt bleiben. Auswirkungen kann auch der - sowohl absolut als auch relativ zum Lebensalter - verschieden lange Zeitraum zwischen Druckmessung und Obduktion durch das unterschiedlich schnelle Fortschreiten der pulmonalen Vaskulopathie oder der Involution fetaler Strukturen haben.

Die Frage, welcher Druckparameter die Mediastärke am besten wiederspiegelt, kann nicht eindeutig beantwortet werden, der Bezug zum Körperkreislauf liefert nicht immer aussagestärkere Resultate.

In Anbetracht dieser Faktoren, besonders unter Berücksichtigung des Alters, zeigen die Druckverhältnisse in der Arteria pulmonalis ein deutliches Korrelat zur Mediastärke in den muskulären Pulmonalarterien bei angeborenen Herzfehlern. Die Klassifikation nach HEATH und EDWARDS stimmt sowohl mit den Drucken als auch mit den Mediawerten gut überein.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Von 68 obduzierten Kindern mit einer angeborenen Fehlbildung des Herzens oder der großen Gefäße, bei welcher die Entwicklung einer pulmonalen Vaskulopathie möglich ist, wurden aus allen Lungenlappen Gewebeproben entnommen. Voraussetzung war, daß die systolischen Druckwerte des großen und kleinen Kreislaufs bekannt waren. Mit einem halbautomatischen Bildanalysator wurden unter dem Lichtmikroskop die orthograd getroffenen Querschnitte arterieller Gefäße quantitativ erfaßt. Der Anteil der Media wurde als Flächen- und als Durchmesserquotient ausgedrückt und getrennt für Gefäße mit einem äußeren Durchmesser über und unter 100 µm angegeben. Außerdem erfolgte eine Einteilung der Vaskulopathie in die Grade I-VI der Klassifizierung nach HEATH und EDWARDS.

Als hämodynamischer Parameter wurde in allen Fällen der systolische Druckquotient, bei 38 Kindern der Pulmonalismitteldruck und bei 25 von diesen auch der Mitteldruckquotient verwendet.

Gesamtkollektiv

Es zeigte sich ein linearer Zusammenhang mit Korrelationskoeffizienten von ca. 0,7 zwischen den hämodynamischen und den morphometrischen Parametern. Deutliche Unterschiede in der Aussagekraft zwischen einzelnen Parametern oder in der Reaktion zwischen größeren und kleineren Gefäßen fanden sich nicht.

Einzelne Herzfehler

Bei der Aufgliederung folgten diese der Korrelation des Gesamtkollektivs, bei selteneren Fehlbildungen ist jedoch die Aussagemöglichkeit auf Grund der kleineren Anzahl eingeschränkt.

Vergleich mit der Klassifizierung nach HEATH und EDWARDS

Mit dieser Gradeinteilung bestand eine gute Übereinstimmung, die besonders bei den über 8 Wochen alten Kindern deutlich wurde. Im Stadium II war die Hypertrophie der Media oft schon ausgeprägt und nahm in den höheren Stadien nicht mehr erheblich zu. Gegenüber dem Einfluß des Alters spielte eine weitere Gradzunahme für die relative Mediastärke eine nachgeordnete Rolle.

Altersveränderungen der Mediastärke

Eine Abnahme der Mediadicke bezogen auf den äußeren Gefäßdurchmesser fand sich - jeweils gleiche Druckverhältnisse vorausgesetzt - mit zunehmendem Alter der Kinder. Unter Berücksichtigung des Alters zeigte sich eine noch engere Korrelation zwischen Druck und Mediastärke.

Unterschiede zwischen größeren und kleineren arteriellen Gefäßen

Bei den Herzfehlern mit einen Rückstau in die Lungengefäße dominierte die Mediahypertrophie in den muskulären arteriellen Gefäßen unter 100 µm Außendurchmesser stärker als in den größeren, bei den übrigen Herzfehlern fand sich kein Unterschied. Altersabhängige Differenzen konnten nicht festgestellt werden.
Kinder mit einer lange effektiven Bändelung der Arteria pulmonalis wiesen eine relativ stärkere Media in den größeren muskulären Lungenarterien als in den Arteriolen auf.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1 ALBERT, H.M., R.L. FOWLER, C.C. CRAIGHEAD, B.A. GLASS, and M. ATIK: Pulmonary Artery Banding: A Treatment for Infants with Intractable Cardiac Failure due to Interventricular Septal Defects.
Circulation 23, 16-20 (1961)

2 APITZ, J. und A.J. BEUREN: Angeborene Herzfehler im 1. Lebensjahr. Ein Überblick über 630 herzkranke Säuglinge.
Arch. Kreislaufforsch. 42, 264-276 (1963)

3 BECK, W., H.J.C. SWAN, H.B. BURCHELL, and J.W. KIRKLIN: Pulmonary Vascular Resistance after Repair of Atrial Septal Defects in Patients with Pulmonary Hypertension.
Circulation 22, 938-946 (1960)

4 BLOOMFIELD, D.K.: The Natural History of Ventricular Septal Defect in Patients Surviving Infancy.
Circulation 29, 914-955 (1964)

5 BLOUNT, S.J., Jr., H. MUELLER, and M. McCORD: Ventricular Septal Defect. Clinical and Hemodynamic Patterns.
Amer. J. Med. 18, 871-882 (1955)

6 BORUCHOW, I., J.A. WALDHAUSEN, W.W. MILLER, W.J. RASHKIND, and S. FRIEDMAN: Pulmonary Artery Hypertension in Infants With Congenital Heart Disease.
Arch. Surg. 99, 716-722 (1969)

7 BRAUNWALD, N.S., E. BRAUNWALD, and A.G. MORROW: The Effects of Surgical Abolition of Left-to-Right Shunts on the Pulmonary Vascular Dynamics of Patients with Pulmonary Hypertension.
Circulation 26, 1270-1278 (1962)

8 BRENNER, O.: Pathology of the Vessels of the Pulmonary Circulation.
Arch. Intern. Med. 56, 211,457,724,976,1189 (1935)

9 BRUNNER, L., B. HEISIG, R. deVIVIE, W. OEVERMANN, C. BAUMGARTEN, H.-E. HOFFMEISTER, P.G. KIRCHHOFF, H. RASTAN, D. REGENSBURGER, K. STAPENHORST und J. KONCZ: Über den Einfluß des pulmonalen Hochdrucks auf die Ergebnisse des operativen Verschlusses von Ventrikelseptumdefekten. Thoraxchir. 20, 11-25 (1972)

10 CAMPBELL, G.S., E.W. JONES, W.D. TAVERNOR, G.D. WILLIAMS, and W.E. JAQUES: Aorta to Pulmonary Artery Shunts. Arch. Surg. 99, 723-727 (1969)

11 CARTMILL, T.B., J.W. DuSHANE, D.C. McGOON, and J.W. KIRKLIN: Results of repair of ventricular septal defect. J. thorac. cardiovasc. Surg. 52, 486-499 (1966)

12 CHING, E., J.W. DuSHANE, D.C. McGOON, and G.K. DANIELSON: Total correction of cardiac anomalies in infancy using extracorporeal circulation. J. thorac. cardiovasc. Surg. 62, 117-124 (1971)

13 CLARKSON, P.M., J.B. NEUTZE, J.C. WARDILL, and B.G. BARRATT-BOYES: The Pulmonary Vascular Bed in Patients with Complete Transposition of the Great Arteries. Circulation 53, 539-543 (1976)

14 CLAUSS, G. und H. EBNER: Grundlagen der Statistik. Frankfurt a.M., Zürich: Verlag Harri Deutsch 1972

15 DAMMANN, J.F., Jr., and C. FERENCZ: The Significance of the Pulmonary Vascular Bed in Congenital Heart Disease. I. Normal Lungs. II. Malformations of the Heart in Which There is Pulmonary Stenosis. Amer. Heart. J. 52, 7-17 (1956)

16 DAMMANN, J.F., Jr., and C. FERENCZ: The Significance of the Pulmonary Vascular Bed in Congenital Heart Disease. III. Defects Between the Ventricles or Great Vessels in Which Both Increased Pressure and Blood Flow May Act Upon the Lungs and in Which There is a Common Ejectile Force. Amer. Heart J. 52, 210-231 (1956)

17 DIEM, K. und C. LENTNER: Wissenschaftliche Tabellen. Documenta Geigy.
Basel: J.R. Geigy S.A., 7. Aufl., 1. rev. Nachdruck 1969

18 EBERT, P.A., R.V. CANENT, Jr., M.S. SPACH, and D.C. SABISTON, Jr.: Late cardiodynamics following correction of ventricular septal defects with previous pulmonary artery banding.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 60, 516-522 (1970)

19 EDWARDS, J.E.: Functional Pathology of the Pulmonary Vascular Tree in Congenital Cardiac Disease.
(The Lewis A. Conner Memorial Lecture)
Circulation 15, 164-196 (1957)

20 ELLIOTT, F.M., and L. REID: Some New Facts About the Pulmonary Artery and Its Branching Pattern.
Clin. Radiol. 16, 193-198 (1965)

21 ESTERLY, J.A., S. GLAGOV, and D.J. FERGUSON: Morphogenesis of Intimal Obliterative Hyperplasia of Small Arteries in Experimental Pulmonary Hypertension.
Amer. J. Path. 52, 325-337 (1968)

22 FERENCZ, C.: Transposition of the Great Vessels. Pathophysiologic Considerations Based upon a Study of the Lungs.
Circulation 33, 232-241 (1966)

23 FERENCZ, C., M. LIBI-SyLORA, and J. GRECO: Age-related Characteristics of the Human Pulmonary Arterial Tree.
Circulation Suppl. II, 35/36, II-107 (1967)

24 FERGUSON, D.J., P. ADAMS, and D. WATSON: Pulmonary Arteriosclerosis in Transposition of the Great Vessels.
Amer. J. Dis. Child. 99, 653-661 (1960)

25 FRIEDMAN, P.J., and M. TURINA: Reversibility of Lesions in Experimental Pulmonary Hypertension.
Ann. Thorac. Surg. 19, 54-66 (1975)

26 GLAES-LEWANDOWSKI, H.: Über die Korrelation zwischen pulmonalem Hochdruck und histologischen Lungengefäßveränderungen bei angeborenen Herzfehlern mit Links-Rechts-Shunt.
Dissertation Tübingen 1978

27 GOTSMAN, M.S., W. BECK, C.N. BARNARD, and V. SCHRIRE: Haemodynamic Studies after Repair of Ventricular Septal Defect.
Brit. Heart J. 31, 63-71 (1969)

28 HALLIDIE-SMITH, K.A.: The long-term results of closure of ventricular septal defect with pulmonary vascular disease.
Amer. Heart J. 76, 591-595 (1968)

29 HALLMAN, G.L., D.A. COOLEY, and R.D. BLOODWELL: Two-stage surgical treatment of ventricular septal defect: Results of pulmonary artery banding in infants and subsequent open-heart repair.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 52, 476-485 (1966)

30 HALLMAN, G.L., D.A. COOLEY, R.R. WOLFE, and D.G. McNAMARA: Surgical Treatment of Ventricular Septal Defect Associated with Pulmonary Hypertension.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 48, 588-600 (1964)

31 HEATH, D., and W. WHITAKER: The pulmonary vessels in patent ductus arteriosus.
J. Path. Bact. 70, 285 (1955)

32 HEATH, D., and P.V. BEST: The Tunica Media of the Arteries of the Lung in Pulmonary Hypertension.
J. Path. Bact. 76, 165 (1958)

33 HEATH, D., and J.E. EDWARDS: The Pathology of Hypertensive Pulmonary Vascular Disease. A Description of Six Grades of Structural Changes in the Pulmonary Arteries with Special Reference to Congenital Cardiac Septal Defects.
Circulation 18, 533-547 (1958)

34 HEATH, D., E.H. WOOD, J.W. DuSHANE, and J.E. EDWARDS: The Relation of Age and Blood Pressure to Atheroma in the Pulmonary Arteries and Thoracic Aorta in Congenital Heart Disease.
Lab. Invest. 9, 259-272 (1960)

35 HEATH, D., H.F. HELMHOLZ, Jr., H.B. BURCHELL, J.W. DuSHANE, and J.E. EDWARDS: Graded Pulmonary Vascular Changes and Hemodynamic Findings in Cases of Atrial and Ventricular Septal Defect and Patent Ductus Arteriosus.
Circulation 18, 1155-1166 (1958)

36 HEATH, D., H.F. HELMHOLZ, Jr., H.B. BURCHELL, J.W. DuSHANE, J.W. KIRKLIN, and J.E. EDWARDS: Relation between Structural Changes in the Small Pulmonary Arteries and the Immediate Reversibility of Pulmonary Hypertension Following Closure of Ventricular and Atrial Septal Defects.
Circulation 18, 1167-1174 (1958)

37 HISLOP, A., S.G. HAWORTH, E.A. SHINEBOURNE, and L. REID: Quantitative structural analysis of pulmonary vessels in isolated ventricular septal defect in infancy.
Brit. Heart J. 37, 1014-1021 (1975)

38 HOFFMAN, J.I.E.: Diagnosis and Treatment of Pulmonary Vascular Disease.
Birth Defects: Orignal article series 8, 9-18 (1972)

39 HOFFMAN, J.I.E., and A.M. RUDOLPH: The Natural History of Ventricular Septal Defects in Infancy.
Amer. J. Cardiol. 16, 634-653 (1965)

40 HOFFMEISTER, H.-E., J. APITZ und R. BACKMANN: Über die Korrelation zwischen pulmonalem Hochdruck und histologischen Lungengefäßveränderungen bei angeborenen Herzfehlern.
Thoraxchir. 23, 436-440 (1975)

41 HOFFMEISTER, H.-E., W. SEYBOLD-EPTING und R. STUNKAT: Ergebnisse der chirurgischen Zweiphasenbehandlung grosser Ventrikelseptumdefekte.
Thoraxchir. 24, 508-514 (1976)

42 HOFFMEISTER, H.-E., J. APITZ, H. FISCHBACH und R. STUNKAT: Pulmonaler Hochdruck und histologischer Befund vor und Jahre nach chirurgischer Behandlung angeborener Herzfehler.
Thoraxchir. 25, 387-390 (1977)

43 IDRISS, F.S., H. NIKAIDOH, M.H. PAUL, S.D. BLUMENSCHEIN, and W.L. RIKER: Early Repair of Ventricular Septal Defect in Infants and Young Children.
Arch. Surg. 103, 265-271 (1971)

44 ITOH, H., K. OGAWA, A. TORIYAMA, K. KIMURA, W.K. CHEONG, and H. MITO: Pulmonary Changes in Congenital Heart Disease of Childhood. Histometrical and Histological Studies.
Acta Path. Jap. 27, 59-74 (1977)

45 KIMBALL, K.G., and M.B. McILROY: Pulmonary Hypertension in Patients with Congenital Heart Disease.
Amer. J. Med. 41, 883-897 (1966)

46 Kollegium Biomathematik NW: Biomathematik für Mediziner.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2. Aufl. 1976

47 LAKIER, J.B., P. STANGER, M.A. HEYMANN, J.I.E. HOFFMAN, and A.M. RUDOLPH: Early Onset of Pulmonary Vascular Obstruction in Patients with Aortopulmonary Transposition and Intact Ventricular Septum.
Circulation 51, 875-880 (1975)

48 LEVIN, D.L., A.M. RUDOLPH, M.A. HEYMANN, and R.H. PHIBBS: Morphological Development of the Pulmonary Vascular Bed in Fetal Lambs.
Circulation 53, 144-151 (1976)

49 LUCAS, R.V., Jr., J.W. St.GEME, Jr., R.C. ANDERSON, P. ADAMS, Jr., and D.J. FERGUSON: Maturation of the Pulmonary Vascular Bed.
Amer. J. Dis. Child. 101, 467-475 (1961)

50 LUCAS, R.V., Jr., P. ADAMS, Jr., R.C. ANDERSON, N.G. MEYNE, C.W. LILLEHEI, and R.L. VARCO: The Natural History of Ventricular Septal Defect.
Circulation 24, 1372-1387 (1961)

51 MOCELLIN, R., P. THRUL und K. BÜHLMEYER: Zur Frage des natürlichen Verlaufs bei großem Ventrikelseptumdefekt mit pulmonaler Hypertonie im Kindesalter.
Z. Kardiol. 65, 1033-1043 (1976)

52 MULLER, W.H., Jr., and J.F. DAMMANN, Jr.: The Treatment of Certain Congenital Malformations of the Heart by the Creation of Pulmonic Stenosis to Reduce Pulmonary Hypertension and Excessive Pulmonary Blood Flow.
Surg. Gynec. Obstet. 95, 213-219 (1952)

53 NAEYE, R.L.: Arterial Changes During the Perinatal Period.
Arch. Path. 71, 121-128 (1961)

54 NAEYE, R.L.: Hypoxemia and Pulmonary Hypertension.
Arch. Path. 71, 447-452 (1961)

55 NAEYE, R.L.: The Pulmonary Arterial Bed in Ventricular Septal Defect. Anatomic Features in Childhood.
Circulation 34, 962-970 (1966)

56 RUDOLPH, A.M.: The Changes in the Circulation After Birth. Their Importance in Congenital Heart Disease.
Circulation 41, 343-359 (1970)

57 SALDANA, M.E., R.A. HARLEY, A.A. LIEBOW, and C.B. CARRINGTON: Experimental Extreme Pulmonary Hypertension and Vascular Disease in Relation to Polycythemia.
Amer. J. Path. 52, 935-960 (1968)

58 WAGENVOORT, C.A.: Vasoconstriction and Medial Hypertrophy in Pulmonary Hypertension.
Circulation 22, 535-546 (1960)

59 WAGENVOORT, C.A.: Hypertensive Pulmonary Vascular Disease Complicating Congenital Heart Disease: A Review. Cardiovasc. Clinics 5, 43-60 (1973)

60 WAGENVOORT, C.A.: Classifying Pulmonary Vascular Disease. Chest 64, 503-504 (1973)

61 WAGENVOORT, C.A.: Classification of Pulmonary Vascular Lesion in Congenital and Acquired Heart Disease. Adv. Cardiol. 11, 48-55 (1974)

62 WAGENVOORT, C.A., and N. WAGENVOORT: Age Changes in Muscular Pulmonary Arteries. Arch. Path. 79, 524-528 (1965)

63 WAGENVOORT, C.A., and N. WAGENVOORT: Pathology of Pulmonary Hypertension. New York, London, Sydney, Toronto: John Wiley & Sons, 1977

64 WAGENVOORT, C.A., H.N. NEUFELD, and J.E. EDWARDS: The Structure of the Pulmonary Arterial Tree in Fetal and Early Postnatal Life. Lab. Invest. 10, 751-762 (1961)

65 WAGENVOORT, C.A., H.N. NEUFELD, J.W. DuSHANE, and J.E. EDWARDS: The Pulmonary Arterial Tree in Atrial Septal Defect. Circulation 23, 733-739 (1961)

66 WAGENVOORT, C.A., H.N. NEUFELD, J.W. DuSHANE, and J.E. EDWARDS: The Pulmonary Arterial Tree in Ventricular Septal Defect. Circulation 23, 740-748 (1961)

67 WAGENVOORT, C.A., J. NAUTA, P.J. VAN DER SCHAAR, H.W.H. WEEDA, and N. WAGENVOORT: Effect of Flow and Pressure on Pulmonary Vessels. Circulation 35, 1028-1037 (1967)

68 WAGENVOORT, C.A., J. NAUTA, P.J. VAN DER SCHAAR, H.W.H. WEEDA, and N. WAGENVOORT: The Pulmonary Vasculature in Complete Transposition of the Great Vessels, Judged from Lung Biopsies. Circulation 38, 746-754 (1968)

69 WAGNER, R.B., J.L. ANKENEY, and J. LIEBMAN: Correlation of mean pulmonary arterial pressure with results of surgery for nonrestrictive ventricular septal defects. J. thorac. cardiovasc. Surg. 60, 510-515 (1970)

70 WEIR, E.K., A. TUCKER, J.T. REEVES, D.H. WILL, and R.F. GROVER: The genetic factor influencing pulmonary hypertension in cattle at high altitude. Cardiovasc. Res. 8, 745-749 (1974)

71 WEST, J.B., and C.T. DOLLERY: Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radio-active CO_2. J. Appl. Physiol. 15, 405 (1960)

NACHWORT

Frau Professor Dr. med. H. Fischbach danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die stets hilfreiche und freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung.

Herrn Professor Dr. med. J. Apitz, Abteilung für pädiatrische Kardiologie der Universitäts-Kinderklinik, und meinem Vater, Professor Dr. med. H.-E. Hoffmeister, Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie der Chirurgischen Universitäts-Klinik, bin ich für die Möglichkeit der Einsichtnahme in Krankenunterlagen dankbar.

Fräulein Ch. Schmidt möchte ich für die Anfertigung und Bereitstellung der histologischen Präparate danken.

L E B E N S L A U F

Am 20.05.1956 wurde ich, Hans Martin Hoffmeister, als ältester von drei Söhnen des Assistenzarztes Dr. med. Hans-Eberhard Hoffmeister und der Dipl.-Kfm. Christa-Herma Hoffmeister, geb. Ficken, in Bremen geboren. Von dort zog meine Familie 1959 nach Göttingen, wo ich Ostern 1963 eingeschult wurde und ab dem Herbst 1966 das altsprachliche Max-Planck-Gymnasium besuchte. 1970 zog ich mit meinen Eltern nach Tübingen; als Schüler des dortigen Uhland-Gymnasiums bestand ich am 31.05.1974 die Reifeprüfung.

Zum Wintersemester 1974/75 begann ich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen mit dem Studium der Medizin und Soziologie. Dort bestand ich am 27.08.1976 die ärztliche Vorprüfung, am 26.08.1977 den 1. Teil, am 21.08.79 den 2. Teil und am 22.10.80 den 3. Teil der ärztlichen Prüfung.